C. Hohbach

1971

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie der
Firma Dr. K. THOMAE GMBH, Biberach an der Riss
Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. H. UEBERBERG

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zytophysiologie des Hypophysenvorderlappens (Untersucht am Beispiel des HVL der Ratte)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von

Christoph Hohbach

geb. am 10.9.1945 in Berchtesgaden

Dekan: Prof. Dr. H. Kulenkampff

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Ueberberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 7. 12. 71 abgelegt.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	3
II. MATERIAL UND METHODE	7
III. ERGEBNISSE	10
A. Normaler HVL	
B. HVL nach Thyreoidektomie	
C. HVL nach Gonadektomie	
IV. DISKUSSION	107
V. ZUSAMMENFASSUNG	127
VI. LITERATURVERZEICHNIS	130

In dieser Arbeit benützte Abkürzungen:

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
Bm	Basalmembran
eR	endoplasmatisches Retikulum
Ex	Extrusion von Granula
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G	Granulum
Ga	Golgiapparat
Gz	Gonadektomiezelle
HHL	Hypophysenhinterlappen
HML	Hypophysenmittellappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICSH	Interstitial cell stimulating hormone
Ir	Interzellularraum
K	Kapillare
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Hüllmembran
Mi	Mitochondrien
N	Nucleus
NL	Nucleolus
P	Endothelporen
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
Pr	Perikapillarraum
p.op.	post operationem
STH	Somatotropin
TSH	Thyreotropin
Tz	Thyreoidektomiezelle
V	Vakuole
Zm	Zellmembran

I. EINLEITUNG

Die Vorstellungen über Morphologie und Funktion der Hypophyse haben sich im Lauf der Zeit mit der Weiterentwicklung der Medizin von phantasievollen Spekulationen zur nüchternen wissenschaftlichen Beschreibung gewandelt. Noch immer sind aber viele Probleme, die mit diesem Organ verknüpft sind, ungelöst. Verbunden mit der Erforschung der Hypophyse sind viele bekannte Namen der Medizingeschichte. Aus der Vielzahl seien nur einige wenige in Erinnerung gebracht wie VESAL, WILLIS, BAUHIN, RATHKE, CUSHING, SCHLOFFER, ASCHHEIM und ZONDEK sowie ROMEIS (1940).

Die Isolierung und Extraktion verschiedener hormonaler Aktivitäten der Hypophyse ergab folgerichtig die Frage nach deren Bildungsstätten und Ausschüttung. COLLIN (1933) nahm als Vertreter der unitarischen Theorie einen Stammzelltypus mit funktionsverschiedenen Sekretionszyklen an. Ihm standen BIEDL (1922) und ROMEIS (1940) gegenüber, die auch eine Stammzelle beschreiben. Aber diese Stammzelle verhält sich nicht als End- oder Ausgangspunkt der Sekretion, sondern als undifferenziertes Zellreservoir, aus dem sich von einander unabhängige Zelltypen entwickeln (Lit. n. ROMEIS 1940, KRACHT 1957).

Mit ROMEIS (1940) begannen auch die Versuche mit besonderen Färbemethoden zu einer auch der Funktion der HVL-Zellen gerecht werdenden Einteilung zu gelangen. Spätere Untersucher übernahmen bei unterschiedlicher Färbetechnik das gleiche, dem griechischen Alphabet entnommene Einteilungsschema wie ROMEIS. Dies vergrößerte

nur die Verwirrung in der Nomenklatur der HVL-Zellen (PEARSE, 1963; HERLANT, 1964). Hierauf wies auch DHOM (1963) hin, der besonders auf die Nützlichkeit der Färbemethode von ADAMS und SWETTENHAM (1958) für die morphologische Unterscheidung innerhalb der glykoproteinhaltigen, von PEARSE Mukoidzellen genannten Gruppe aufmerksam machte. In diese Gruppe geht bei PAS-Färbung ein großer Teil der konventionellen Basophilen auf, die sich somit als heterogenes Zellmaterial erweisen.

Die Entwicklung der Elektronenmikroskopie schien daher ein willkommener Fortschritt, um über die Grenzen der Lichtmikroskopie hinaus weitere Aufschlüsse über das physiologische Verhalten der HVL-Zellen zu erlangen. Auf den ersten Beitrag von FERNÁNDEZ-MORÁN und LUFT (1949) folgten bald weitere Untersuchungen, wobei eine Vielzahl von Tierspezies zur Untersuchung gelangten, deren Ergebnisse nicht immer einheitlich waren. HERLANT (1964) wies auf strukturelle Unterschiede des HVL bei verschiedenen Tierspezies hin.

Schon FLESCH (1884) lenkte die Aufmerksamkeit auf die Granulierung der HVL-Zellen. ROMEIS (1940) bediente sich ihrer Anfärbbarkeit als Einteilungsschema der Zellen. Nachfolgende Untersuchungen haben gezeigt, daß die verschiedenen hormonalen Aktivitäten des HVL mit diesen spezifischen Granula in Zusammenhang stehen (BROWN und ULVEDAHL, 1960; LA BELLA und BROWN, 1959; COSTOFF und McSHAN, 1969; HARTLEY et al. 1960; McSHAN und HARTLEY 1965). Dem Ausschleusungsmodus dieser Granula war schon vor der Entwicklung der Elektronenmikroskopie viel Aufmerksamkeit zugewandt worden (Lit. n. ROMEIS, 1940c).

Wir widmeten uns primär der Frage, was mit den Granula im physiologischen Geschehen vorgeht, damit die Hormonwirkung zur Entfaltung kommt. Die Granula stellen auch im elektronenmikroskopischen Bild ein Charakteristikum der HVL-Zellen dar (Abb. 1). Bei der Betrachtung von elektronenmikroskopischen Bildern des HVL fallen innerhalb der Zelle immer wieder membranumgebene Hohlräume auf die teils leer teils granulagefüllt sind. Es drängte sich die Frage auf, ob diese Hohlräume echte Zellbestandteile sind, oder extrazellulär gelegen sind und in welchem Zusammenhang sie zur Granulaausschleusung stehen (Abb. 9). Mit Hilfe von Serienschnitten versuchten wir diesem Problem näher zu kommen.

Auf die enge Verflechtung von Hypophyse und peripheren Erfolgsorganen im Sinne eines Regelkreissystems weisen viele Krankheitsbilder hin, deren Ursache Ausfall oder Überschuß der Hypophysenhormone ist, deren klinisches Bild aber durch Unter- oder Überfunktion der Erfolgsorgane glandotroper HVL-Hormone bestimmt wird (SIEGENTHALER, 1971). Die sich aus den Wechselwirkungen zwischen Hypophyse und Erfolgsorganen ergebenden Möglichkeiten zur experimentellen Einflußnahme auf die Hypophyse ist schon lange bekannt und ausgenützt worden (Lit. n. ROMEIS 1940). In Kenntnis dieser Sachverhalte lag es nahe, periphere Erfolgsorgane glandotroper HVL-Hormone auszuschalten, um durch die Rückwirkungen auf den HVL eine funktionsgerechte Klassifizierung hormonbildender HVL-Zellen zu erreichen. Diese ist, wie Bilder von Normalhypophysen zeigen, wegen der Formenvielfalt der Zellen mit morphologischer Betrachtungsweise allein nicht erreichbar.

Aus diesem Grunde untersuchten wir den HVL thyreoidektomierter und gonadektomierter Ratten zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem operativen Eingriff, mit der Frage, ob sichtbare Veränderungen erlauben, eindeutig eine thyreotrope bzw. eine oder mehrere gonadotrope Zellen im HVL der Ratte zu bestimmen. Diese Ansicht ist wiederholt vertreten worden (Lit. n. HERLANT, 1964).

II. MATERIAL UND METHODE

224 geschlechtsreife Ratten des Stammes SPF-FW49/Biberach mit durchschnittlich 200 ± 10 g Gewicht und einem Alter zwischen 50 und 55 Tagen wurden in vier Gruppen eingeteilt.

1) Kontrollen: 40 männliche und 40 weibliche Ratten
2) Thyreoidektomie: 20 männliche Ratten
3) Gonadektomie: 40 männliche und 40 weibliche Ratten
4) Normalhypophyse: 24 männliche und 20 weibliche Ratten

Thyreoidektomie:

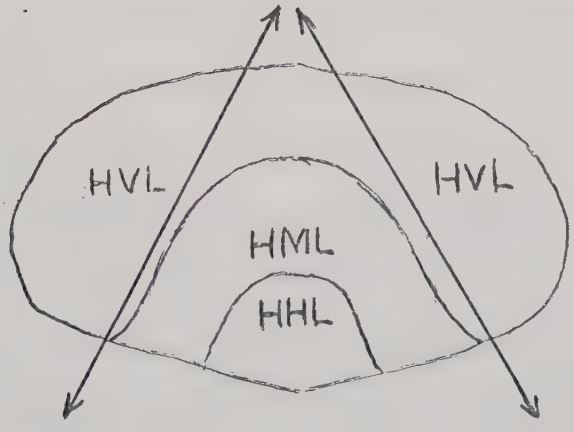
Durch Gabe von 0,6 ml Thalamonal i.p. wurden die Tiere sediert. Danach erfolgte in Ätherkurznarkose die stumpfe Präparation und Entnahme von Thyreoidea und Parathyreoidea nach Anlegen eines praetrachealen Längsschnittes mit einer feinen gebogenen anatomischen Pinzette. Der Wundverschluß erfolgte durch Klammerung.

Gonadektomie:

Die Vorbereitung der Tiere erfolgte wie oben beschrieben. Bei den Weibchen wurde die Bauchhöhle durch einen Längsschnitt eröffnet und nach Tubenligatur die Ovarien entfernt. Bei den männlichen Tieren wurden die Hoden nach Eröffnung des Scrotums entnommen. Die Operationswunde wurde bei den Weibchen mit Klammern verschlossen, bei den Männchen verheilte sie ohne Verschluß.

Von den thyreoidektomierten Tieren wurden jeweils 5 Tiere, von den kastrierten je 10 Weibchen und 10 Männchen 5, 15, 30,

50 Tage post operationem in Nembutalnarkose getötet. Die Bauchhöhle wurde eröffnet und das Blut mit einer Rekordspritze aus der Bauchaorta abgesaugt. In gleicher Weise wurden die Kontrolltiere und die Tiere für Untersuchungen der Normalhypophyse und Serienschnittstudien getötet. Bei den operierten Tieren und den Kontrolltieren wurde das Frischgewicht der Hypophysen auf einer Feintorsionsfederwaage bestimmt. Die links und rechts des HML und HHL gelegenen Anteile des HVL wurden abgetrennt, ehe sie in 1%-iger OsO_4-Lösung bei pH 7,2 und 4°C zwei Stunden lang fixiert wurden.



Nach Auswaschen in Phosphatpuffer, pH 7,0, wurde in aufsteigender Acetonreihe entwässert. Die Einbettung des Gewebes erfolgte in Vestopal W mit anschließender Polimerisation für 48 Stunden bei 60° .

Zur Herstellung der Serienschnitte diente das LKB-Ultrotome 4800 A mit Schnittmanipulator. Das Auffangen der Schnitte erfolgte außer bei den Serienschnitten mit Kupfernetzblenden, die mit Kollodium befilmt waren. Die Serienschnitte wurden auf kupfernen Lochblenden mit einem Durchmesser von 2 x 1 mm aufgefangen, die mit Pioloform F als Trägerfilm befilmt worden waren (STOCKEM, 1970).

Da nach unseren Erfahrungen die Haltbarkeit der Objektträgerfolien und somit die Dauer ihrer Verwendbarkeit durch Kontrastmittelniederschläge wesentlich herabgesetzt wurde, nahmen wir bei den Serienschnitten von einer Nachkontrastierung mit Bleizitrat nach REYNOLDS (Lit. n. REIMER, 1967) Abstand und beschränkten uns auf 3%-iges Uranylazetat zur Nachkontrastierung der Ultradünnschnitte, wobei störende Kontrastmittelniederschläge seltener auftraten. Die Bilder aller Serien geben jeweils identische Stellen lückenlos aufeinander folgender Schnitte wieder, um ein exaktes räumliches Gesamtbild zu ermöglichen. Aus diesem Grund gelangen auch einige Bilder zur Darstellung, deren Qualität durch unterschiedliche Dicke der Objektträgerfolien gemindert war. Dadurch erklärt sich auch die Unschärfe und Kontrastarmut dieser Aufnahmen. Etwa 1 µ dicke Kontrollschnitte wurden in einer Modifikation nach THOENES (1960) mit Giemsa gefärbt. Für die Untersuchungen stand das EM-9a der Firma Zeiss, Oberkochen, zur Verfügung.

Nach Einbringen der Hypophysen in das Fixationsmittel erfolgte die vollständige Obduktion der Tiere, um zu gewährleisten, daß nur Hypophysen solcher Tiere untersucht wurden, die frei von pathologischen Veränderungen waren.

III. ERGEBNISSE

A. Normaler HVL (Abb. 1 - 9)

Schon in der Normalhypophyse zeigt der HVL der Ratte ein sehr wechselvolles Bild (Abb. 1). Um einen trapezförmigen Interzellularspalt liegen große runde Zellen, die einen dichten Besatz mit relativ gleichförmigen runden Granula zeigen. Die Granula erreichen etwa 300 mμ im Durchmesser. Dazwischen liegen kleinere polygonale Zellen mit vergleichsweise winzigen Granula. Auch die in dieser Schnittebene getroffenen Kerne sind sehr klein. Andere, ebenfalls polygonale Zellen erscheinen hell. Dieser Eindruck wird verursacht durch die Armut an Granula und Mitochondrien sowie ein schwach entwickeltes endoplasmatisches Retikulum. Die in Bildmitte liegende Zelle weist einen stark gelappten Zellkern auf. Sein Nucleolus erscheint als dunkler Fleck. Bisweilen finden sich auch Zellen mit doppelter Kernstruktur (Abb. 6). Es ist unklar, ob es sich um echte doppelkernige Zellen handelt. Ein solches Bild kann zustande kommen, wenn ein Kern hufeisenförmig gebogen ist und in entsprechender Schnittebene getroffen wird. Die Konturen der Zelleiber sind keinen starren Formen unterworfen (Abb. 2). Ellipsoide Formen wechseln mit polygonalen. Manche Zellen nehmen Sternform durch zipflige Zytoplasmaausläufer an. Die Nucleoli liegen bevorzugt exzentrisch im Zellkern. Die Interzellularräume sind unterschiedlich weit.

Die Verteilung der Granula ist unterschiedlich. Entweder sind sie über das Zytoplasma verstreut (Abb. 3) oder liegen in Konglomeraten zusammen (Abb. 4). Je nach Ausbildung des endoplas-

matischen Retikulums können die Granula auch auf mehr oder weniger schmale Zytoplasmabrücken zusammengedrängt werden (Abb. 5). Bisweilen massieren sich die Granula an der Zellperipherie (Abb. 6). Ihre Größe und Form, die von Zelle zu Zelle verschieden sein kann, verhält sich auch innerhalb ein und derselben Zelle unterschiedlich. Auch die Elektronendichte der Granula ist nicht einheitlich (Abb. 3, 4, 5, 6).

Das endoplasmatische Retikulum stellt sich in vesikulärer (Abb. 4), cystisch erweiterter Form (Abb. 5), oder sogar in Gestalt konzentrisch geschichteter Lamellen dar (Abb. 7). Der Ribosomenbesatz ist wechselnd. Die Matrix des endoplasmatischen Retikulums kann elektronendichter als in den Vesikeln des Golgiapparates derselben Zelle sein (Abb. 7).

Eine starke Vergrößerung der Sekretgranula zeigt, daß die Granula nicht homogen, sondern aus Material unterschiedlicher Elektronendichte aufgebaut sein können. Sie lassen eine unterschiedliche Körnelung erkennen. Die abgehobenen Hüllmembranen sind als elektronendichte Lamellen sichtbar. Membranumgebene Granula lagern sich bisweilen aneinander. Die Membranen können sich berühren, an dieser Stelle verschmelzen und sich auflösen (Abb. 8).

Granula sind auf manchen Bildern einzeln oder zu mehreren von verschieden dicht anliegenden Membranen umgeben (Abb. 9). Form, Größe und Elektronendichte zeigen bereits erwähnte Unterschiede. Die Zellmembran kann Einstülpungen aufweisen, in denen Granula ohne erkennbare Hüllmembranen liegen. Über diesen Ein-

faltungen liegen noch Basalmembranen. Sie decken die Taschenbildungen der Zytoplasmamembran gegen den Interzellularspalt ab. Die Hüllmembranen und Vakuolenmembranen stehen mit dem Ausschleusungsprozess in Zusammenhang, wie die nachfolgenden Serienschnittuntersuchungen zeigen.

Abb. 1: Rundliche dichtgranulierte Zellen (A) am trapezförmigen Interzellularspalt. Polygonale Zellen (B) mit winzigen Granula. Die Zelle in Bildmitte weist einen gelappten Kern auf.

Vergr.: 6 200 : 1

Abb. 2: Sternförmige Zelle (A), exzentrische Nucleoli.

Vergr.: 10 900 : 1

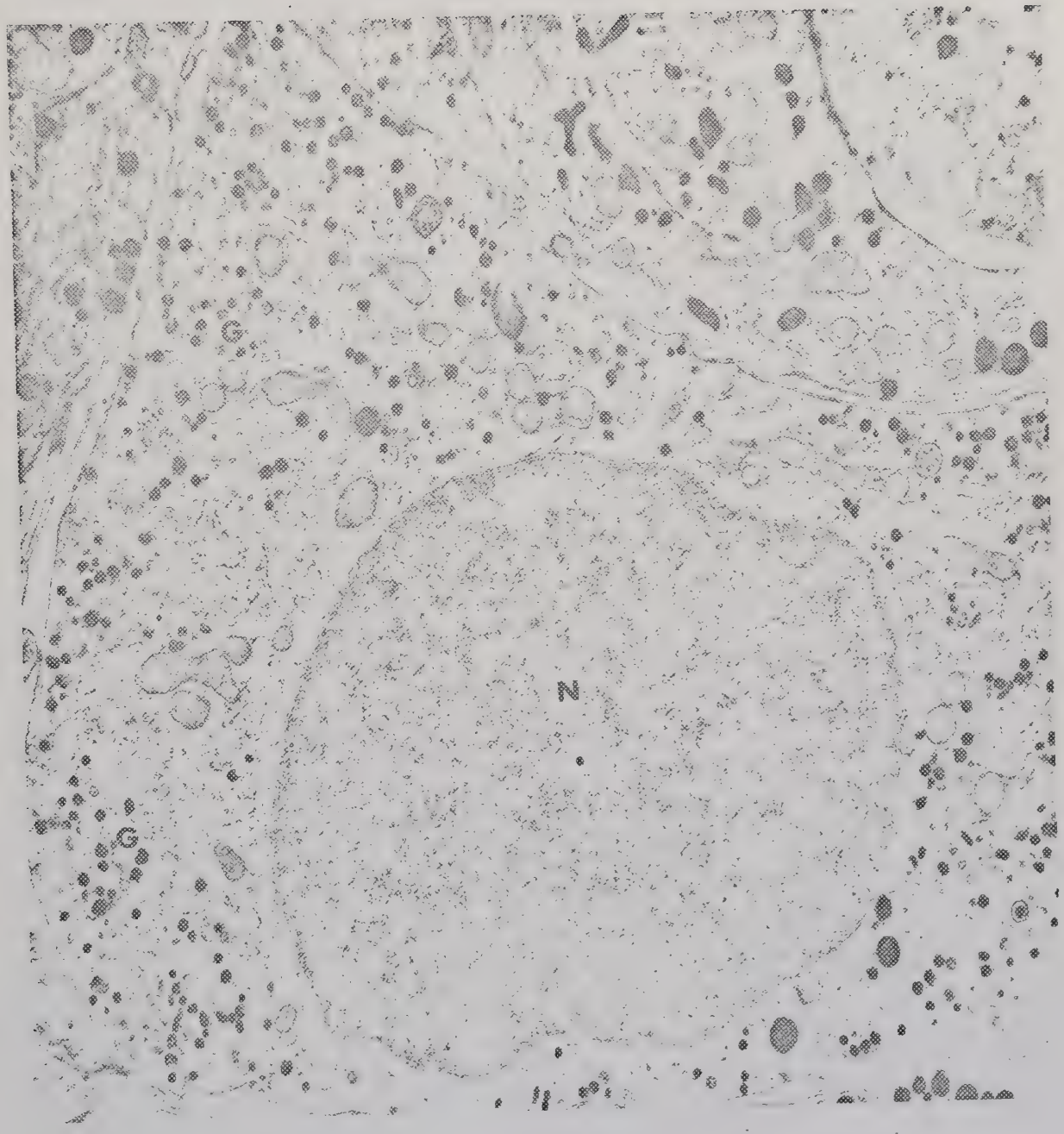


Abb. 3: In dieser polygonalen Zelle liegen die Granula diffus über das Zytoplasma verstreut. Sie sind klein und von unterschiedlicher Elektronendichte.

Vergr.: 15 700 : 1

Abb. 4: Granula unterschiedlicher Größe und Elektronendichte liegen in Form von Konglomeraten um den Kern zusammen. Das endoplasmatische Retikulum liegt in vesikulärer Form vor.

Vergr.: 11 800 : 1

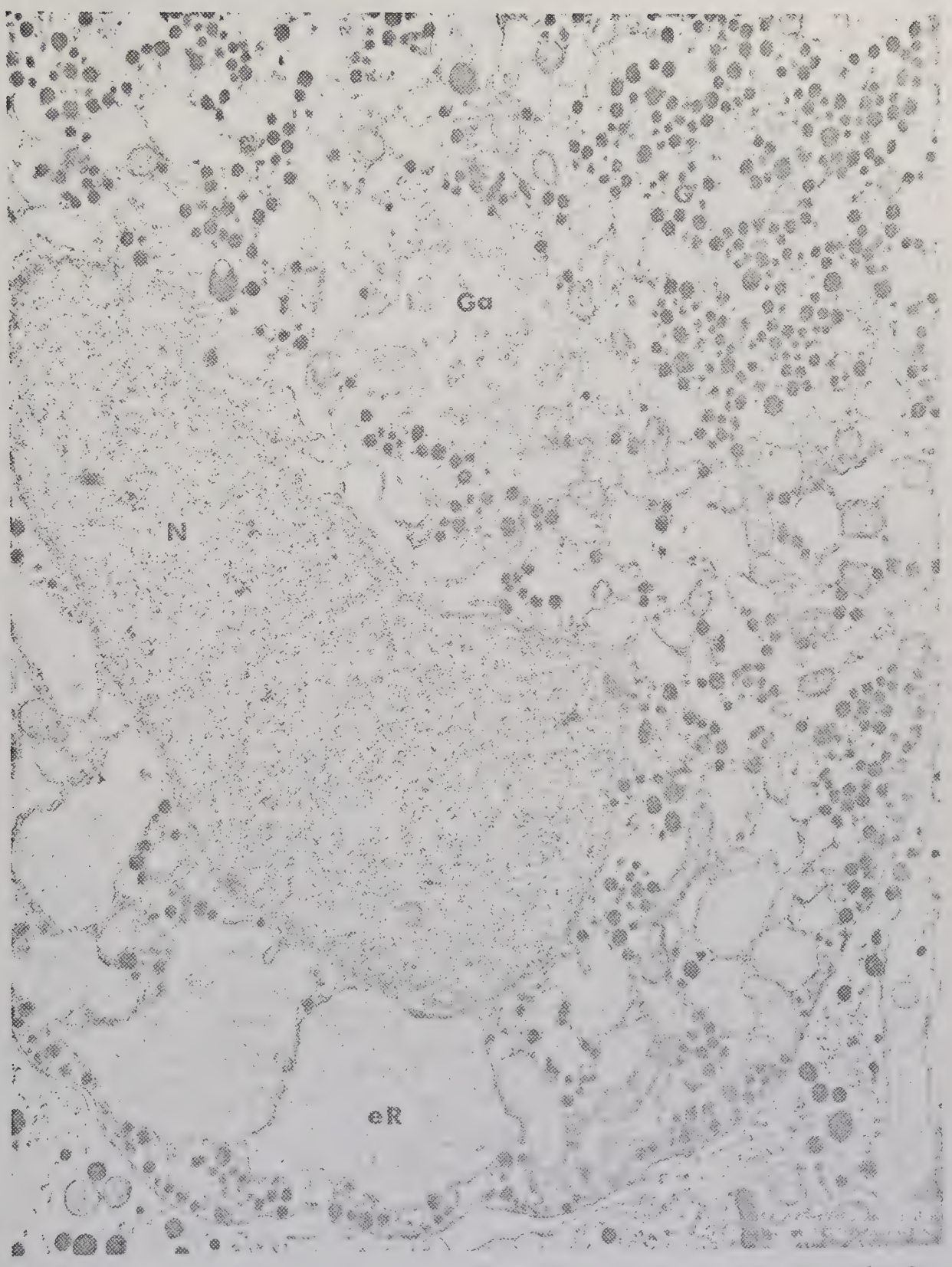


Abb. 5: Cystische Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums. Kernnaher Golgiapparat. Granula auf schmale Zytoplasmabrücken zusammengedrängt. Ihre Größe, Elektronendichte und Verteilung ist unterschiedlich.

Vergr.: 8 100 : 1 HVL weibliches Tier

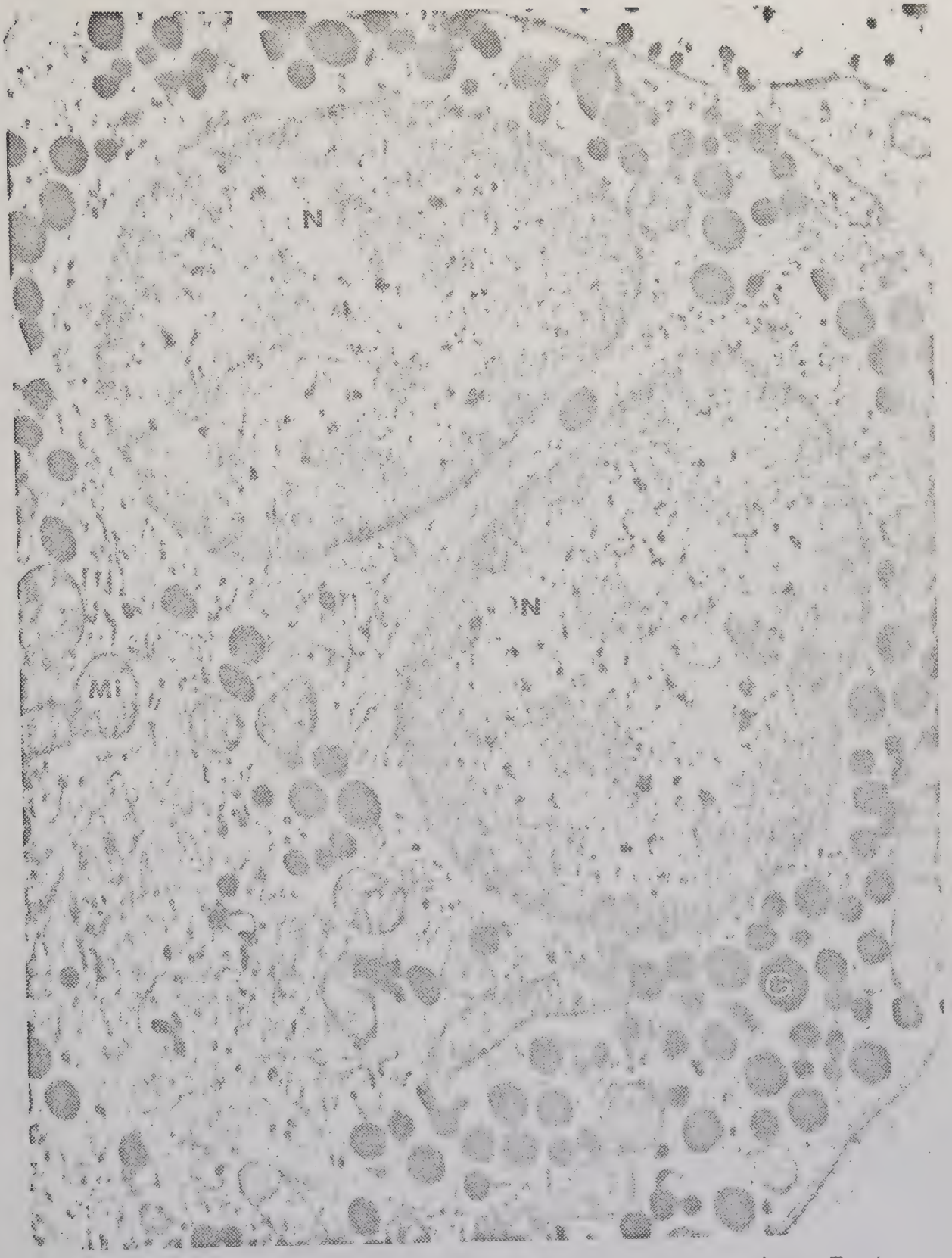


Abb. 6: Zelle mit "Doppelkern". Erläuterungen siehe Text. Elektronendichte Granula in der Zellperipherie.

Vergr.: 23 700 : 1

Abb. 7: Rauhes endoplasmatisches Retikulum in Form konzentrisch geschichteter Lamellen.

Vergr.: 74 000 : 1

Abb. 8: Drei aneinanderlagernde Granula. Sie weisen eine feine Tüpfelung auf. Ihre Hüllmembranen sind abgehoben. An den Kontaktpunkten der Membranen kommt es zu Verschmelzung und Lyse.(↑)

Vergr.: 178 200 : 1

Die Abbildung wurde freundlicherweise von Herrn Priv.-Doz. Dr. H. UEBERBERG zur Verfügung gestellt.

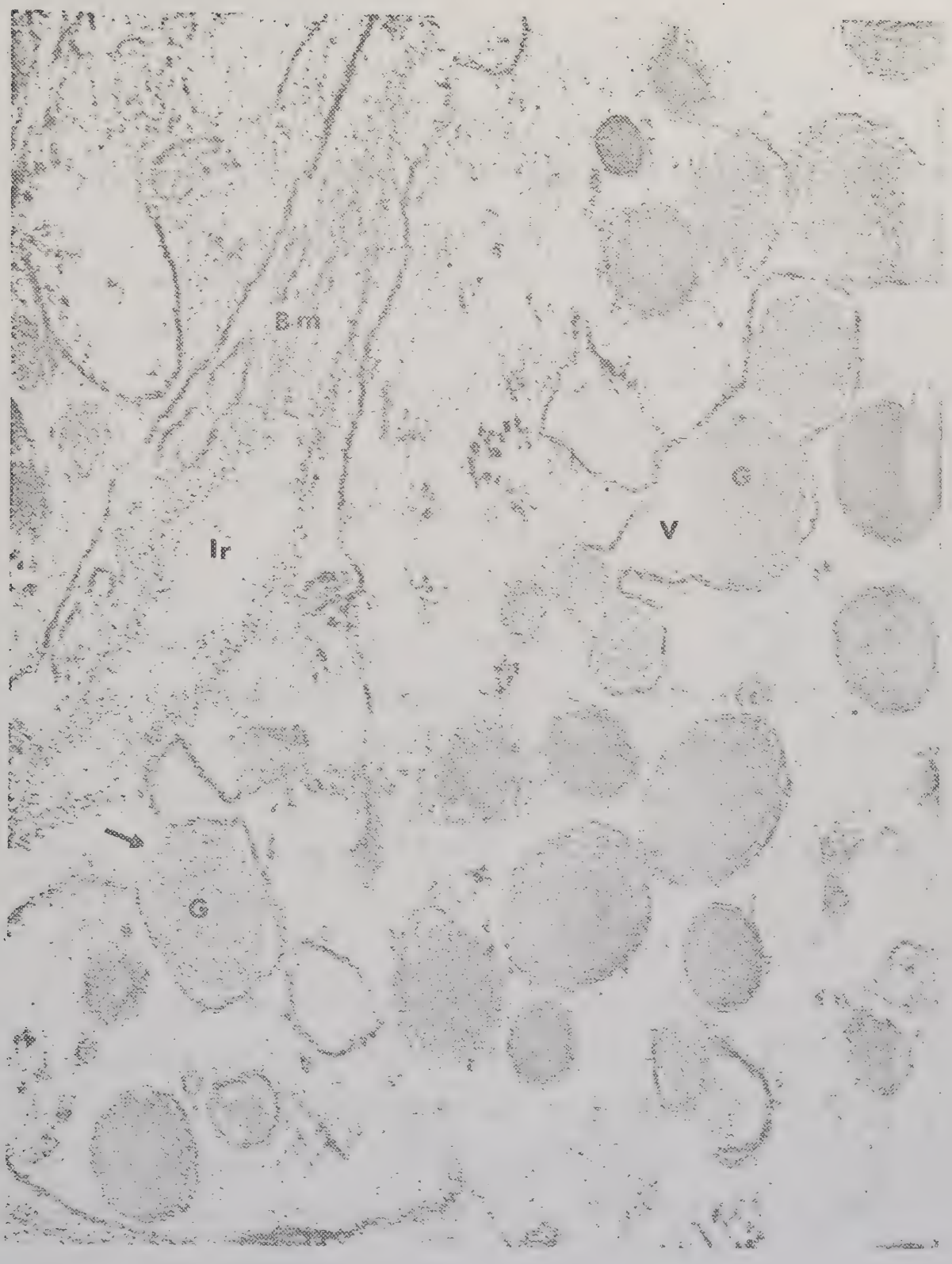


Abb. 9: Vier verschieden große Granula geringer Elektronendichte und unscharfen Konturen in einem membranumgebenen Hohlraum.
Extrazellulär liegendes Granulum (↑).

Vergr.: 96 000 : 1

Serienschnittuntersuchungen

1. Serie (Abb. 10 - 15)

Übersicht (Abb. 10): Der markierte Ausschnitt kennzeichnet die Stelle, auf die sich die folgende Bildserie bezieht. Hier stoßen, abseits der Kapillare, drei Zellen zusammen: Eine dreizackige granulaarme Zelle, die sich mit zipfligen Ausläufern in die unterschiedlich weiten Interzellularräume hinein erstreckt und zwei granulahaltige Zellen. Diese Zellen werden nachfolgend mit A und B bezeichnet.

Zunächst (Abb. 11) zeigt Zelle B eine leichte Einbuchtung der Zellmembran gegen den Interzellularspalt. In ihr liegen 5 Granula. Im Interzellularspalt ist ein dunkler Streifen erkennbar. Es handelt sich um Basalmembranen angrenzender Zellen. Zelle A weist ebenfalls eine granulahaltige Invagination der Zellmembran auf. In ihrer Nähe liegt im Zytoplasma eine große granulahaltige Vakuole.

Auf dem nächsten Bild (Abb. 12) sind die granulahaltige Invagination von Zelle A und die granulagefüllte Vakuole in einer gemeinsamen tubulären Struktur aufgegangen. An anderen Stellen haben sich weitere Einbuchtungen der Zellmembran gegen den Interzellularspalt herausgebildet. In Zelle B deuten sich die Umrisse einer granulahaltigen Vakuole an.

Der "Tubulus" von Zelle A bleibt zunächst unverändert (Abb. 13). Seine Grenzmembran liegt den Granula dicht an. Die granulahaltige Vakuole in Zelle B wird deutlicher.

Schon auf der nächsten Schnittebene (Abb. 14) ist die tubuläre Einstülpung der Zellmembran nicht mehr nachweisbar. Im Zytoplasma von Zelle A zeigen sich dagegen neue Membranverläufe an, die Granula in Vakuolen liegend erscheinen lassen. Diese Membranen verlaufen etwa parallel zur Zelloberfläche, während der granulahaltige Tubulus gegen diese gerichtet war.

In der Vakuole von Zelle B sind die undeutlichen Konturen von Granula zu erkennen. Gegen den Interzellularspalt hin ist ein ausgeschleustes Granulum der Zelle B angeschnitten. Dieses Granulum liegt deutlich zwischen dem dunklen Streifen im Interzellularspalt und der Zellmembran (Abb. 15). Die Granula in der Vakuole werden ebenfalls deutlich. In der birnenförmigen Vakuole liegen 3 Granula, während die unscharfe Kontur eines 4. Granulums offenbar in einer engen Porenbildung liegt, die die Vakuole zum Interzellularspalt aufweist. In Zelle A erkennt man die Umrisse eines größeren membranumgebenen Hohlraumes, der mit granulärem Material angefüllt ist.

1. Serie: Abb. 10 - 15

Abb. 10: Übersicht; Vergr.: 6 600 : 1

Abb. 11 - 15: Markierter Ausschnitt aus Abb. 10. Alle Aufnahmen haben die gleiche Vergrößerung: 142 000 : 1

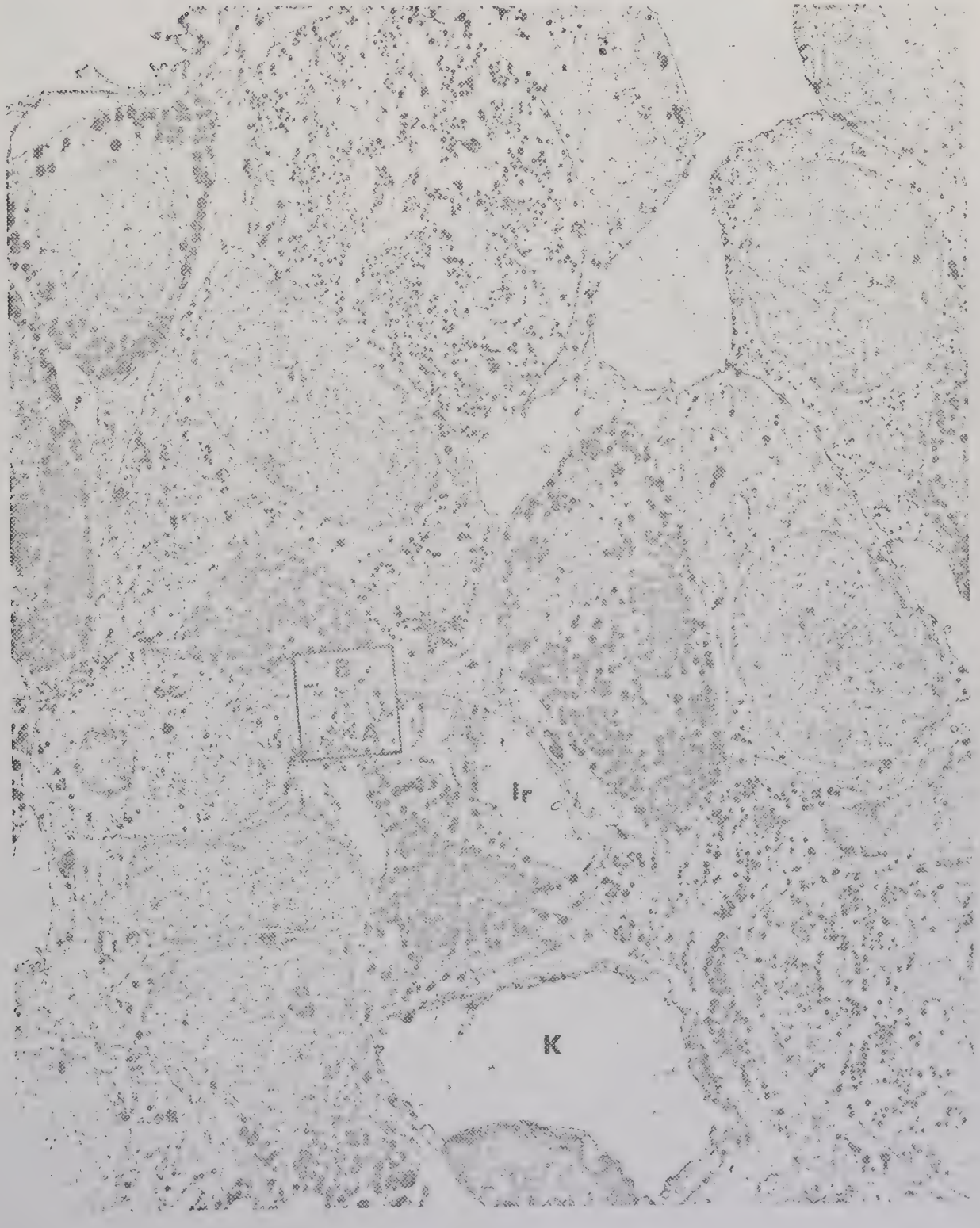


Abb. 10 Serie 1 Vergr.: 6 600 : 1

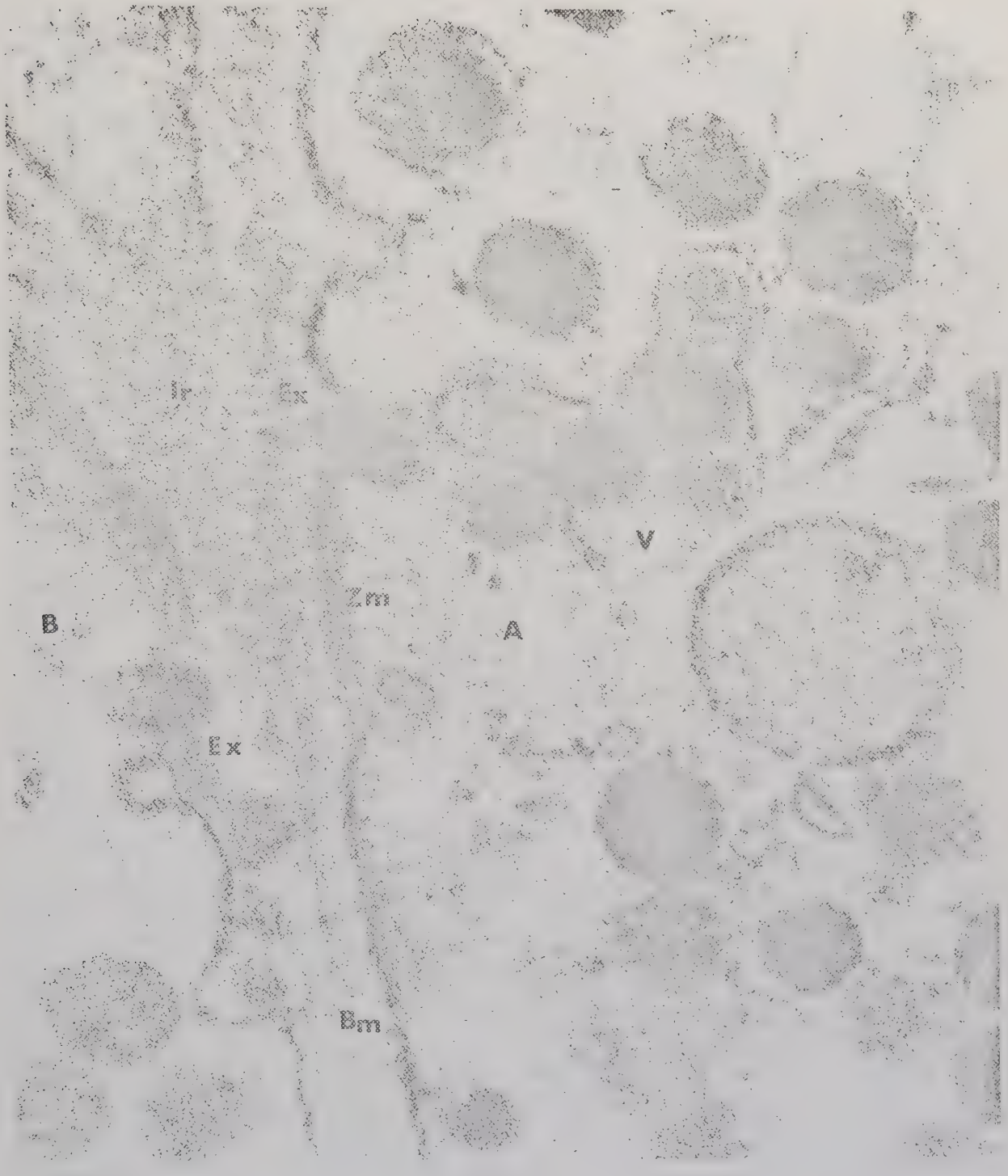


Abb. 11 Serie 1 Vergr.: 142 000 : 1

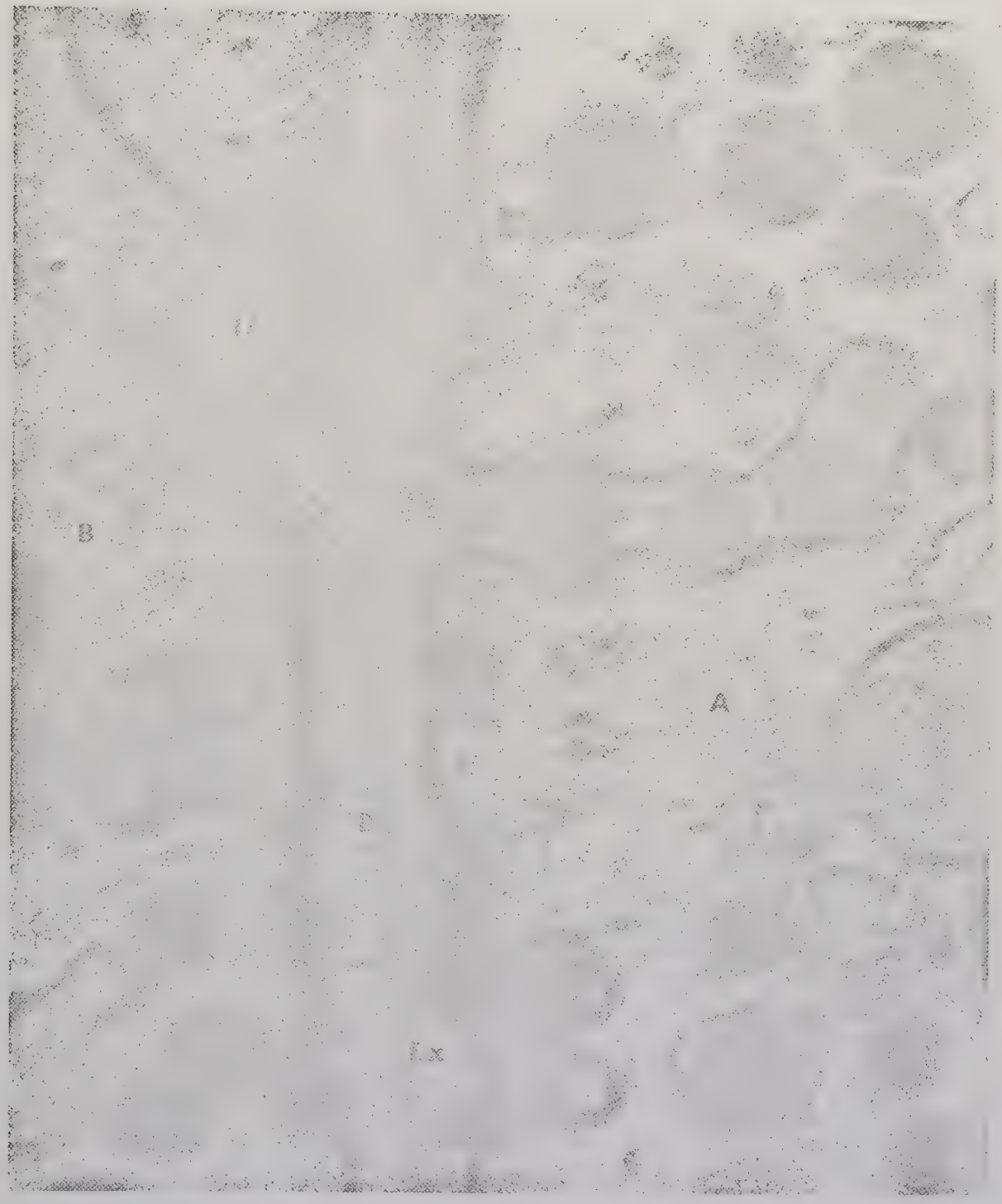


Abb. 12 Serie 1 Vergr.: 142 000 : 1

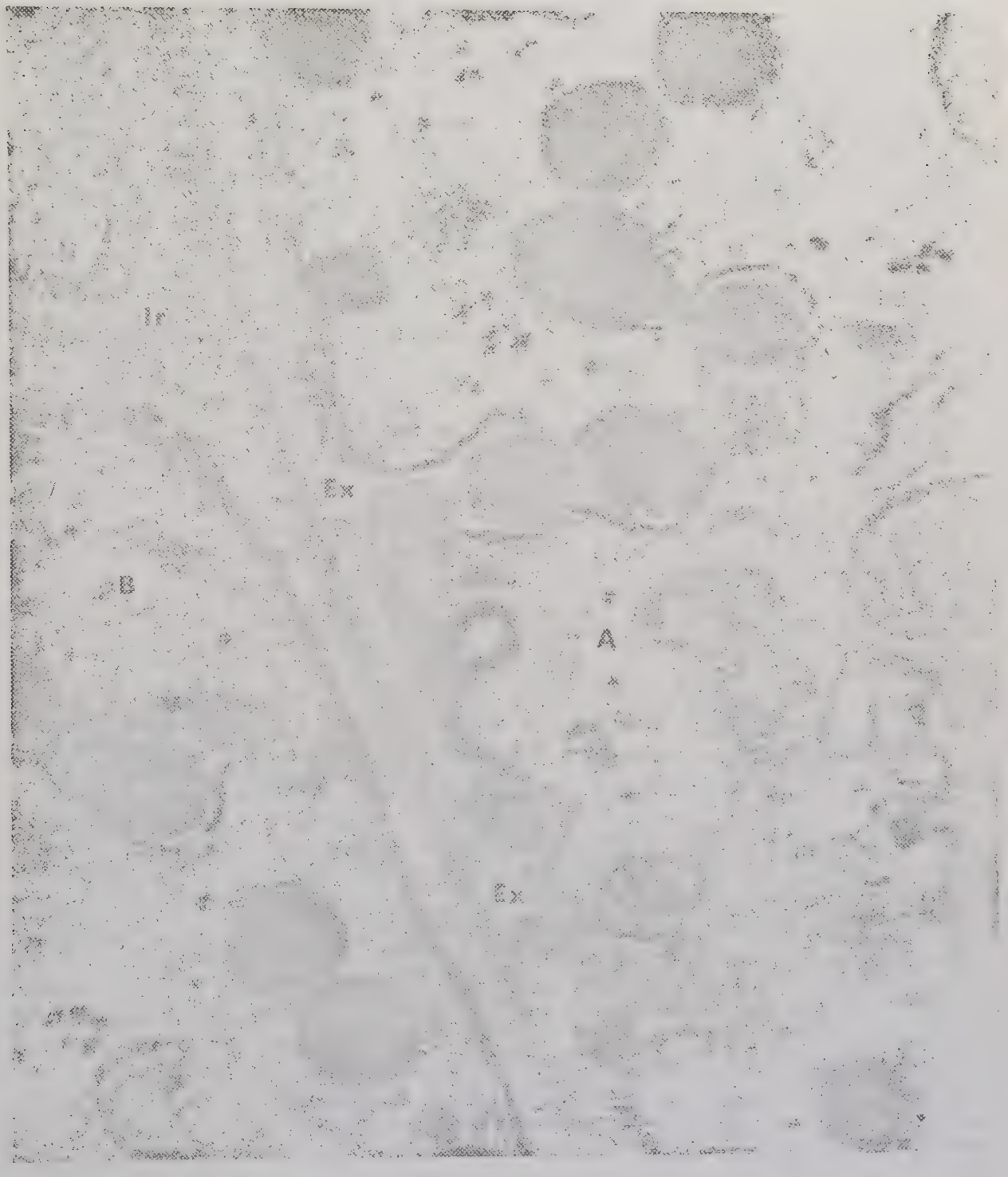


Abb. 13 Serie 1 Vergr.: 142 000 : 1

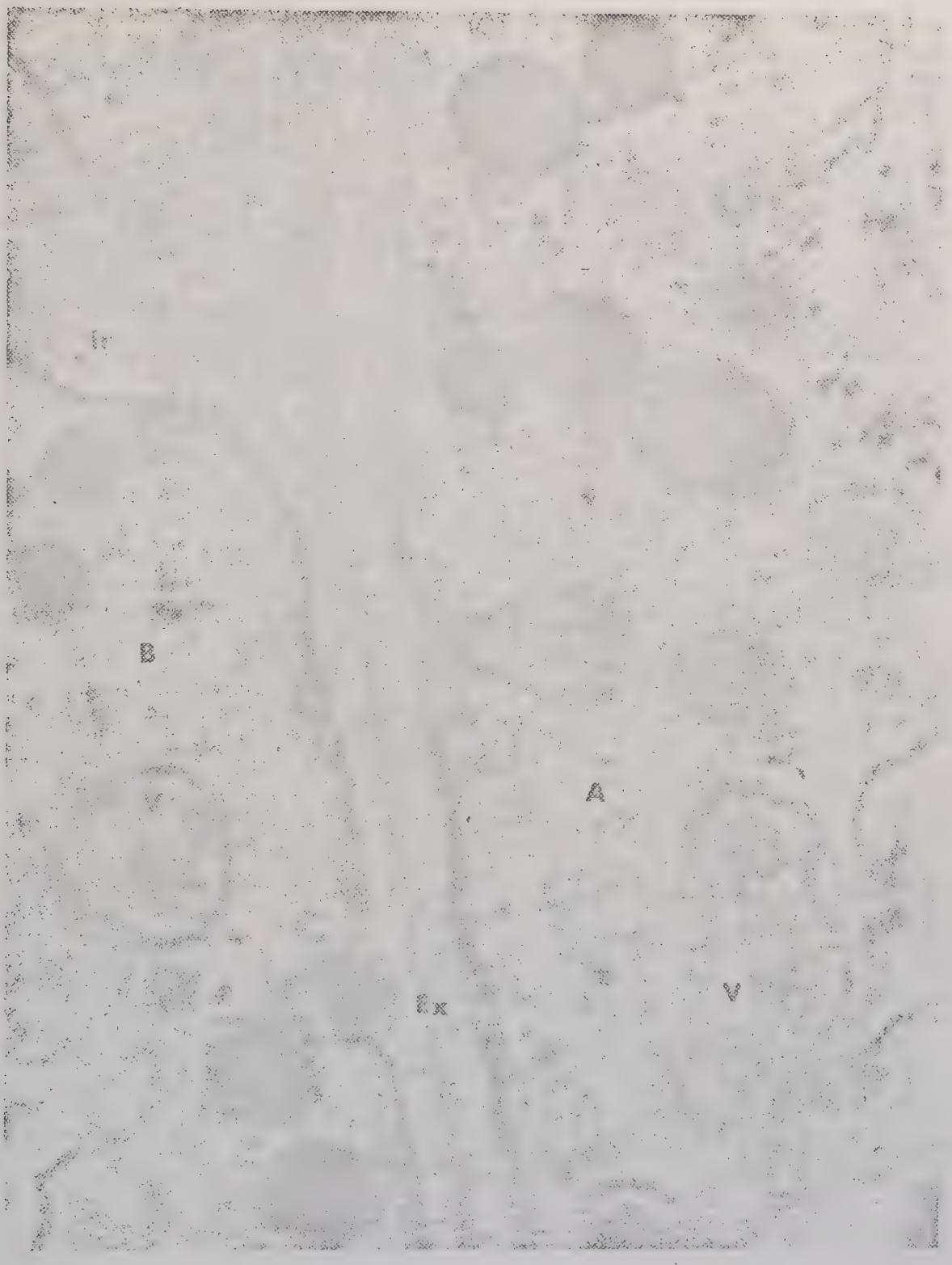


Abb. 14 Serie 1 Vergr.: 142 000 : 1

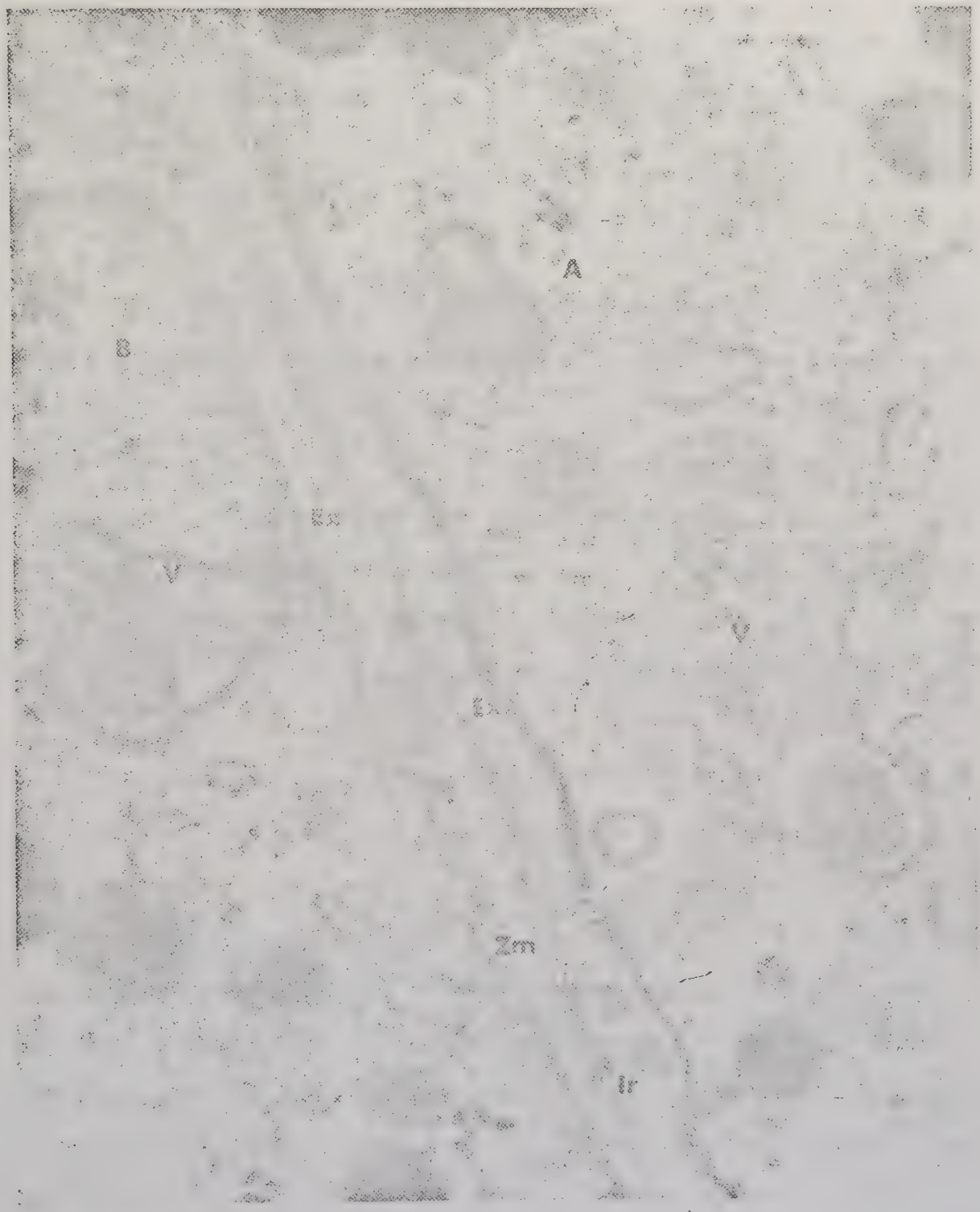


Abb. 15 Serie 1 Vergr.: 142 000 : 1

2. Serie (Abb. 16 - 32)

Übersicht (Abb. 16): Der markierte Ausschnitt von der in Bildmitte liegenden Kapillare mit angrenzendem Parenchym wird in der Serie untersucht. Die HVL-Zellen, die Ausschleusung von Granula erkennen lassen, werden mit A und B bezeichnet.

Der perikapilläre Raum trennt das an dieser Stelle relativ dicke Endothel von einer Parenchymzelle, die außer großen ovalen Granula ein dicht mit Ribosomen besetztes endoplasmatisches Retikulum aufweist. Auch die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums im Endothel zeigen Ribosomenbesatz. Im Perikapillarraum ist weiter ein Zytoplasmateil einer HVL-Zelle angeschnitten, der große ovale Granula zeigt. Basalmembranen grenzen als dunkle Streifen Parenchym und Endothel gegeneinander ab (Abb. 17, 18).

Die ersten 5 Bilder der Serie (Abb. 17 - 21) zeigen bei jeder der beiden HVL-Zellen klar erkennbar zwei außerhalb liegende Granula, von - besonders bei der oberen Zelle auffallend - geringer Elektronendichte. Die Gestalt der Granula ist weich konturiert und nierenförmig. Hüllmembranen sind nicht erkennbar. Die Basalmembran ist nicht unterbrochen und folgt auch nicht den Einbuchtungen der Zellmembran, in denen die Granula liegen. Das ausgeschleuste Granulum der oberen HVL-Zelle erscheint auf Abb. 19 als innerhalb des Zytoplasmas liegend. Die untere HVL-Zelle zeigt bei Vergleich der Bilder ein zerklüftetes Oberflächenrelief. Ihr endoplasmatisches Retikulum ist erweitert und ribosomenarm. Im Endothel finden sich kleine Vesikel, aber keine Granula oder granulaähnliche Strukturen. Die Vesikel liegen

dicht unter der Zelloberfläche des Endothels. Pinozytosevorgänge sind denkbar.

Auf den nächsten Bildern werden neue Ausschleusungsprozesse deutlich (Abb. 21 - 28). In der unteren, dem Endothel näherliegenden Zelle scheint ein Granulum förmlich aus der Einbuchtung, in der es liegt, auszufließen (Abb. 23). Dieses Granulum scheint zunächst innerhalb des Zytoplasmas in der rechten unteren Ecke der Zelle zu liegen (Abb. 21, 22). Erst in der Serie wird klar, daß es bereits Anschluß an den Extrazellularraum hat. Die obere Zelle weist gegen den Interzellularraum eine Vakuole auf, in der die amorphe Masse eines oder mehrerer konfluierter Granula liegt (Abb. 23, 24). Eine Porenbildung nach außen zeichnet sich ab (Abb. 25, 26). Das Endothel ist unverändert, sein endoplasmatisches Retikulum dicht mit Ribosomen besetzt (Abb. 26, 27, 28). Die Basalmembranen sind auch an den Extrusionsstellen unverändert.

Auf den letzten Bildern dieser Serie (Abb. 29 - 32) taucht in der unteren HVL-Zelle ein Granulum auf, - links im Bild - das gegen den Perikapillarraum hin strebt. Es besitzt eine Hüllmembran, einen hellen Hof und einen dunkleren elektronendichten Kern (Abb. 32). Diese Struktur scheint durch die Abhebung der Granulamembran verursacht zu werden. Ein Kontakt des Granulums mit der Zellmembran ist auf Abb. 30 nachweisbar. Die Ausbildung einer Öffnung in den Perikapillarraum ist nicht eindeutig zu sehen, da Abb. 31 unscharf ist.

2. Serie: Abb. 16 - 32

Abb. 16: Übersicht; Vergr. 10 000 : 1

Abb. 17 - 32: Markierter Ausschnitt aus Abb. 16. Alle Aufnahmen haben die gleiche Vergrößerung: 46 000 : 1

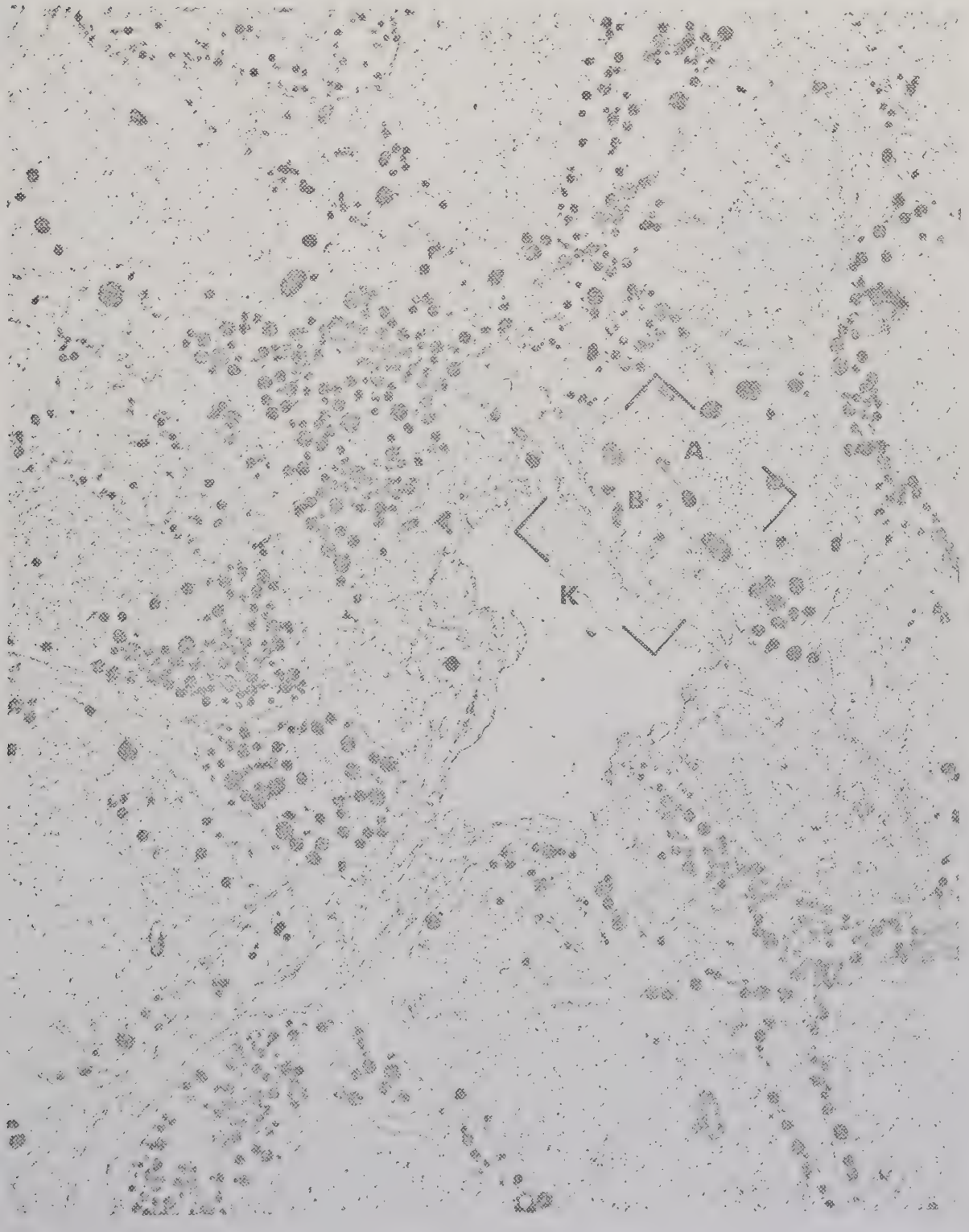


Abb. 16 Serie 2 Vergr.: 10 000 : 1

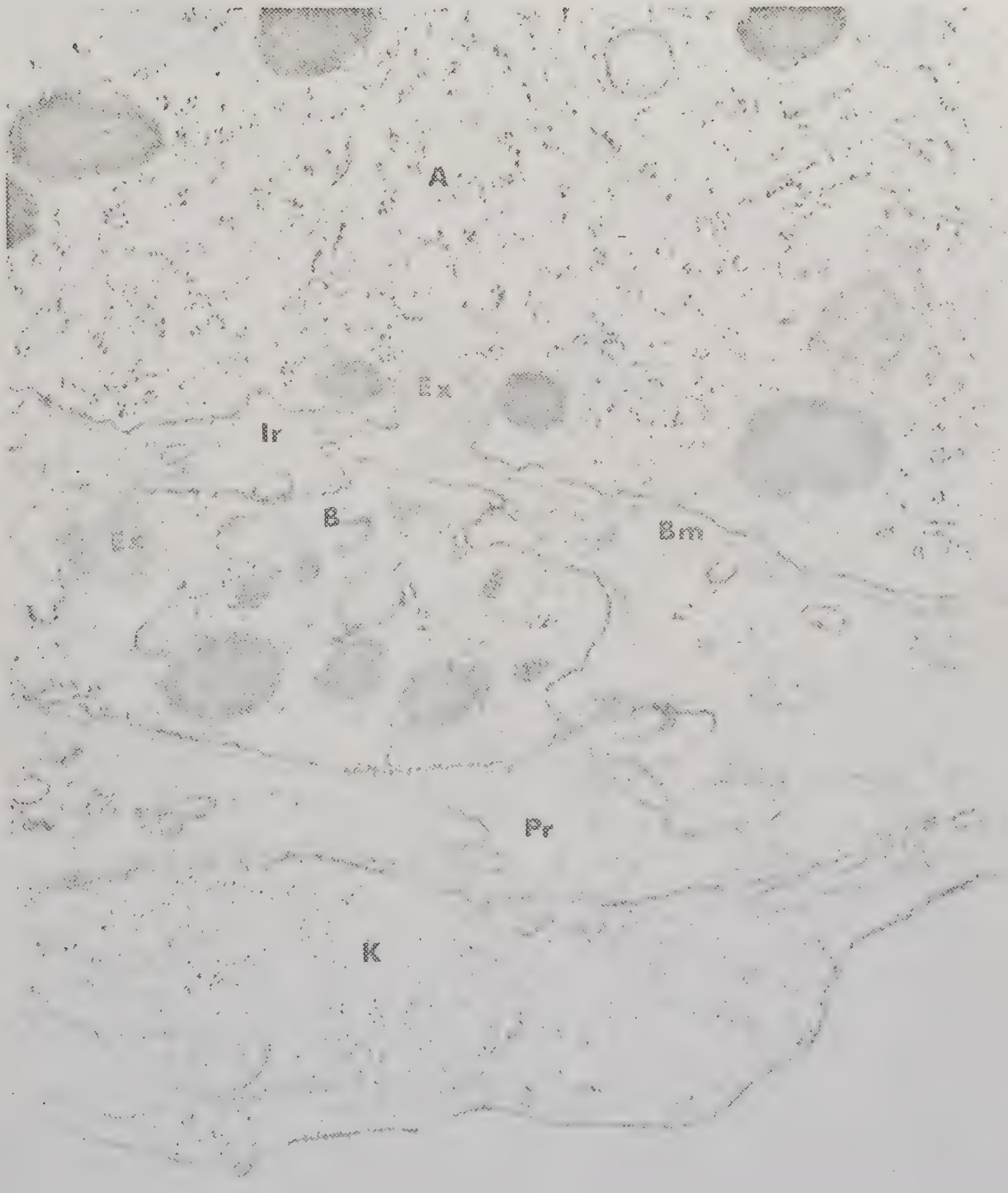


Abb. 17 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

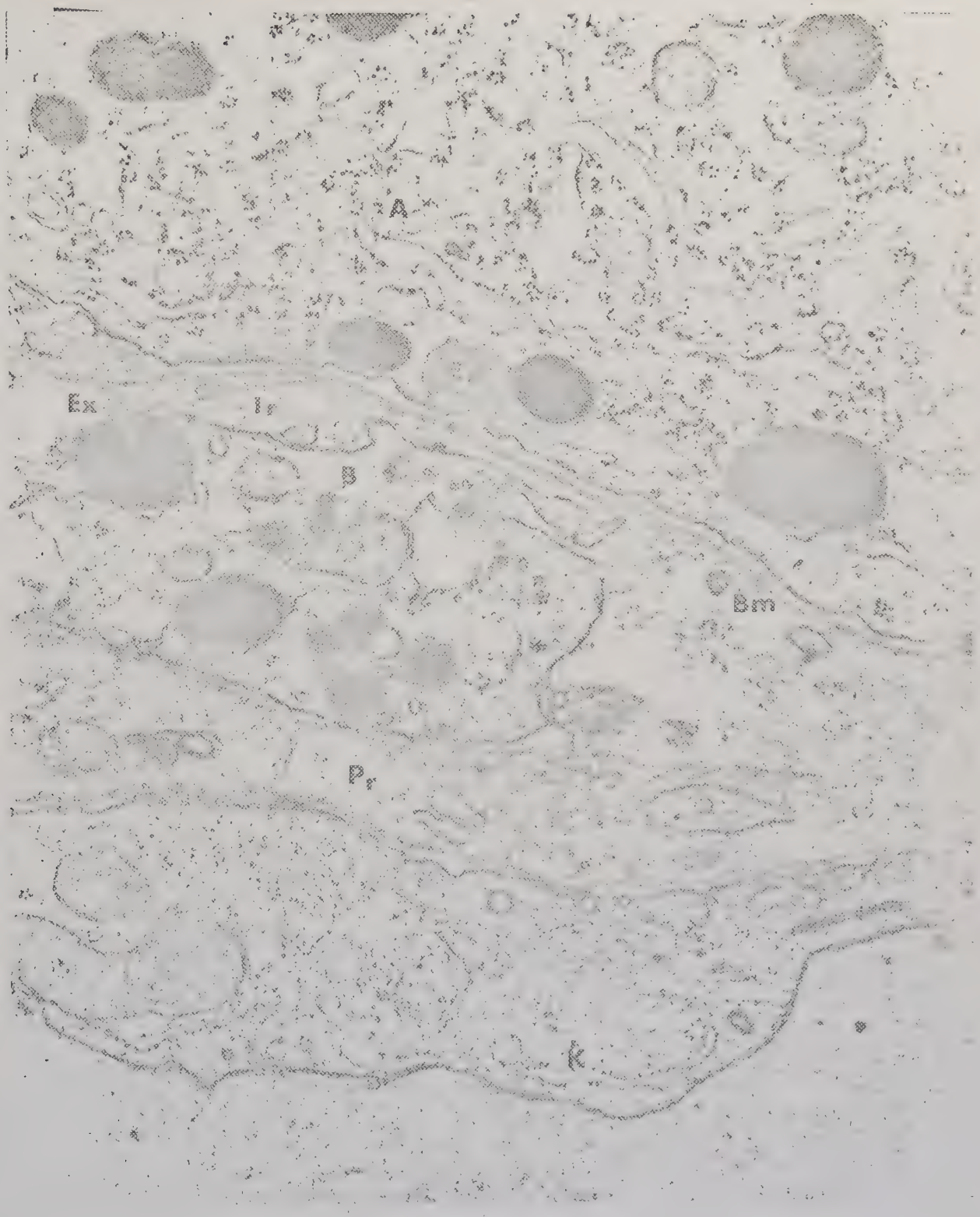


Abb. 18 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

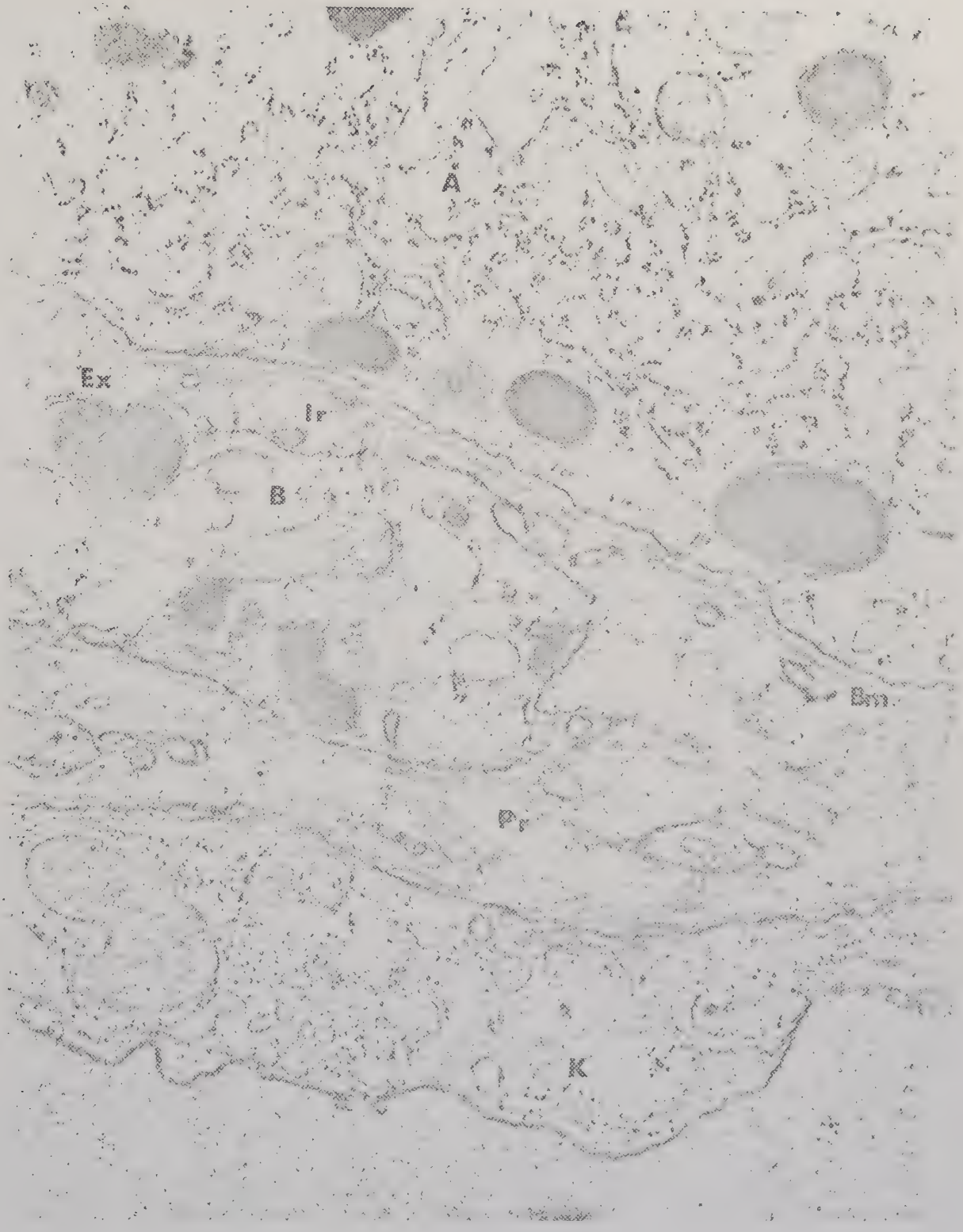


Abb. 19 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

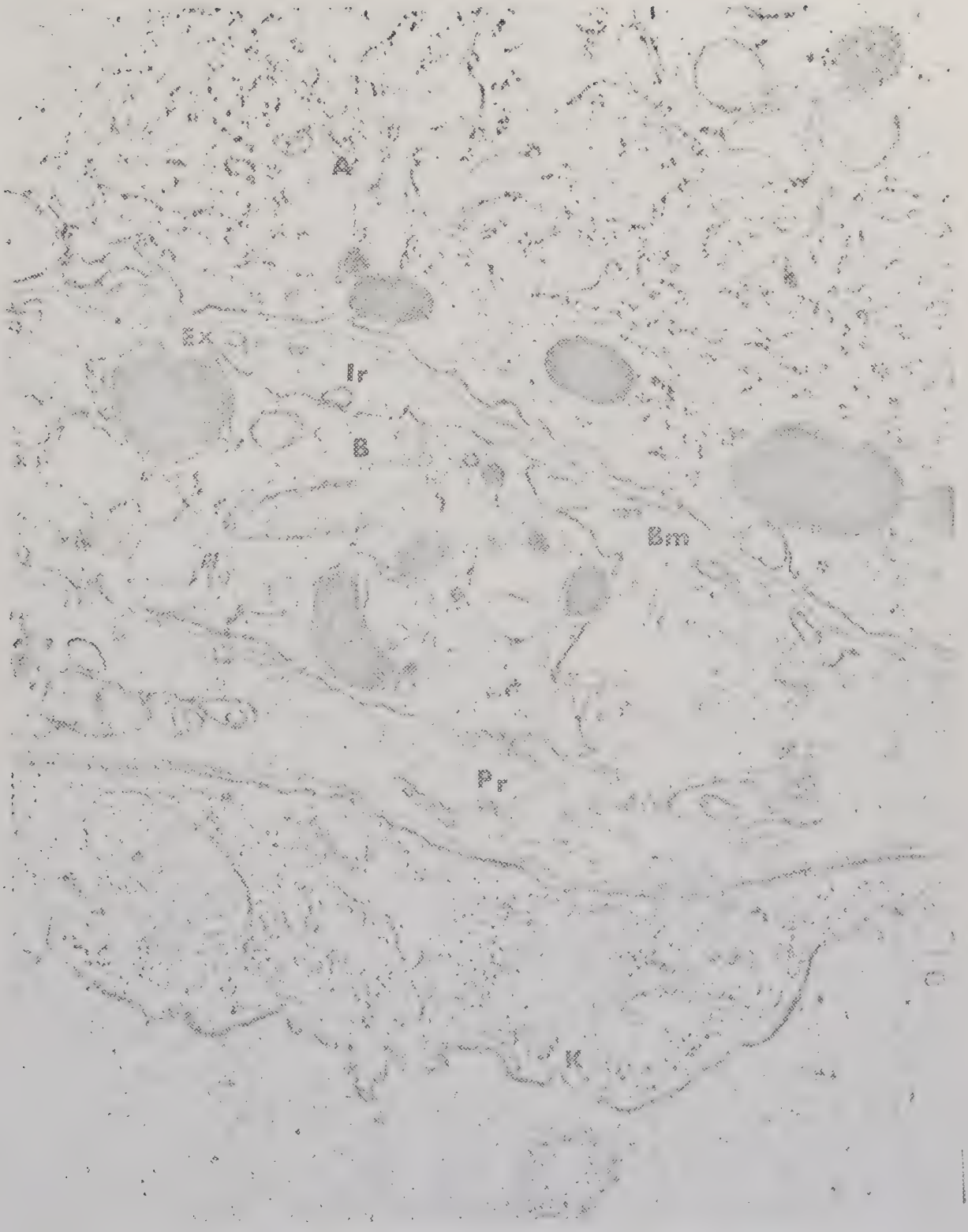


Abb. 20 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

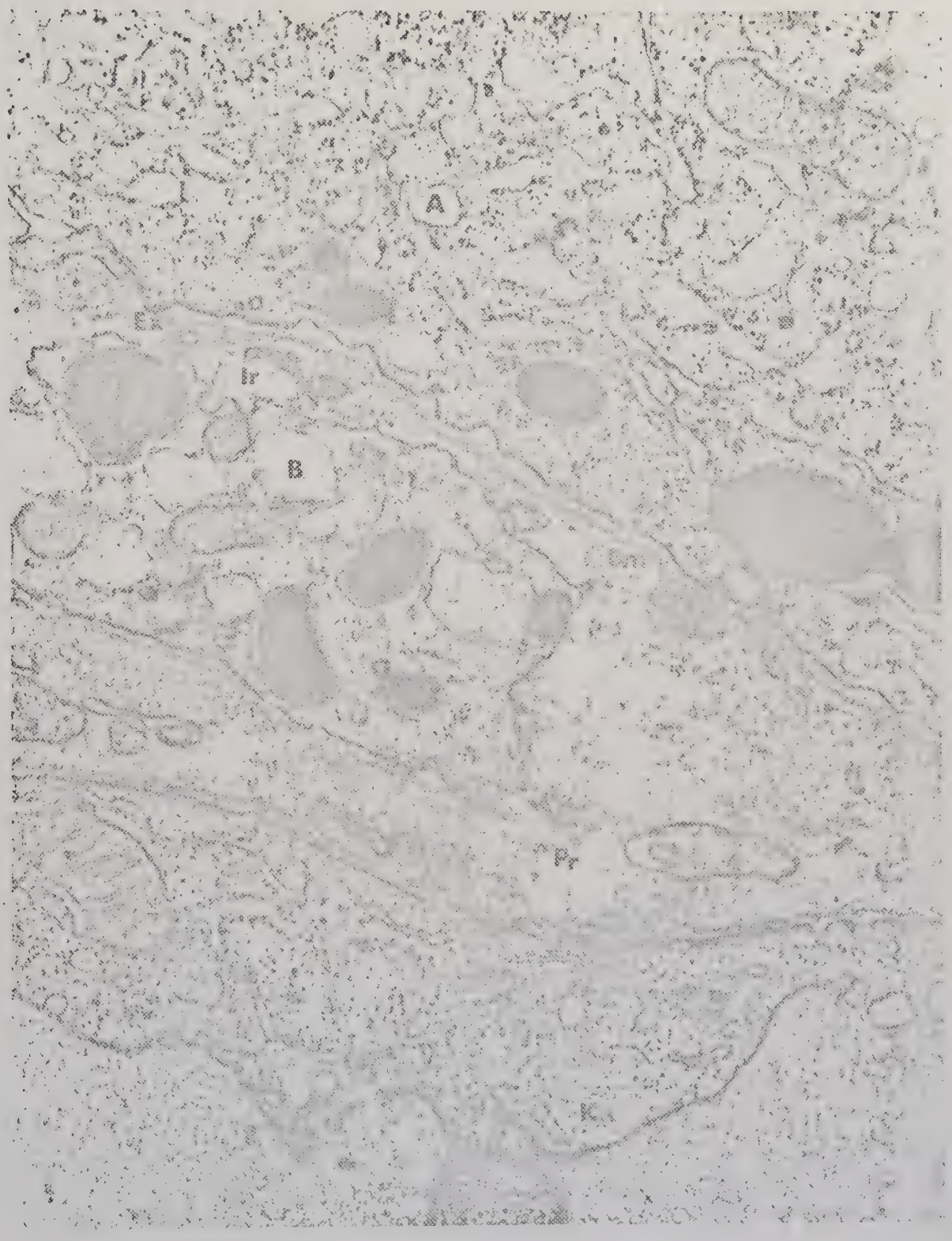


Abb. 21 - Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

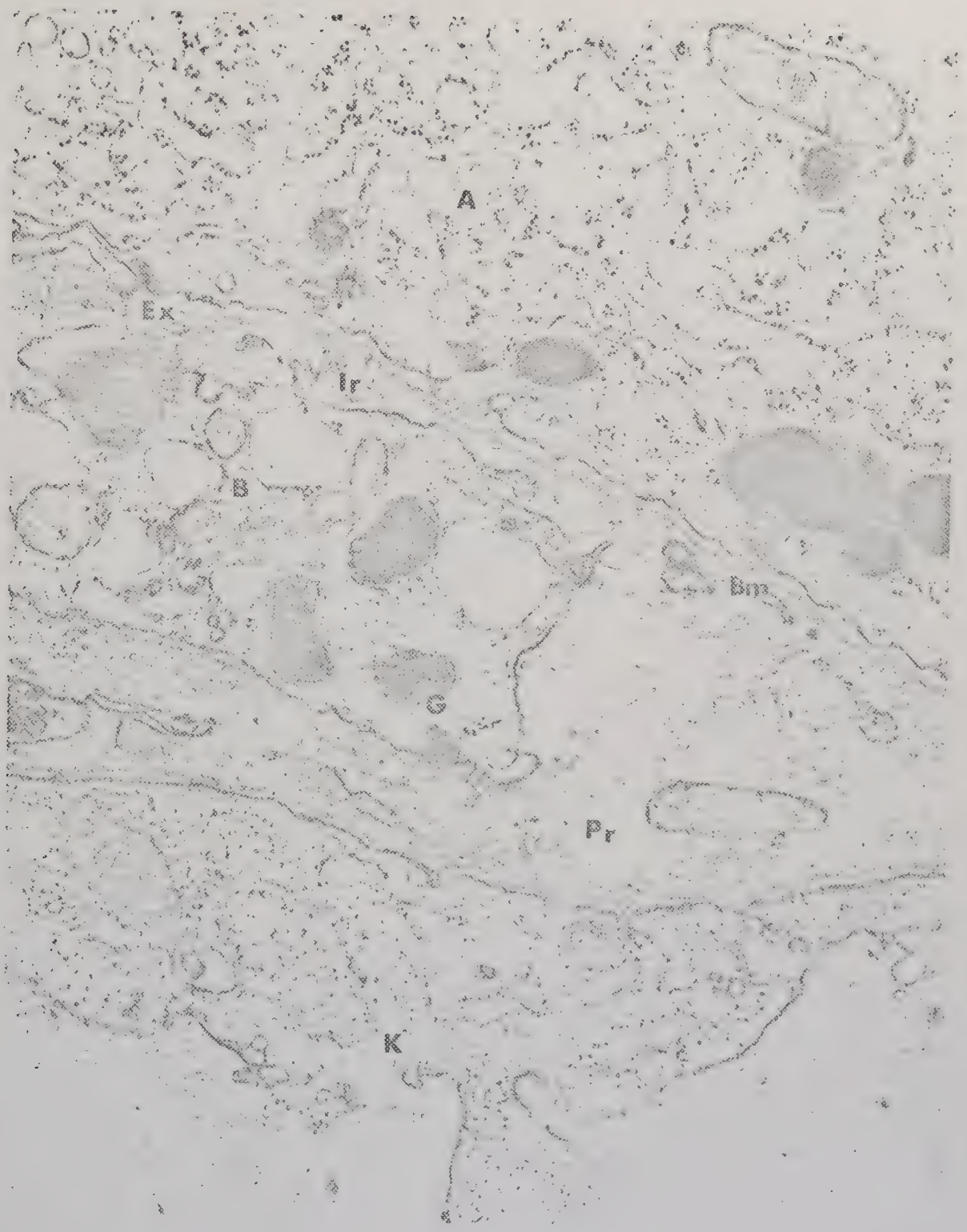


Abb. 22 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

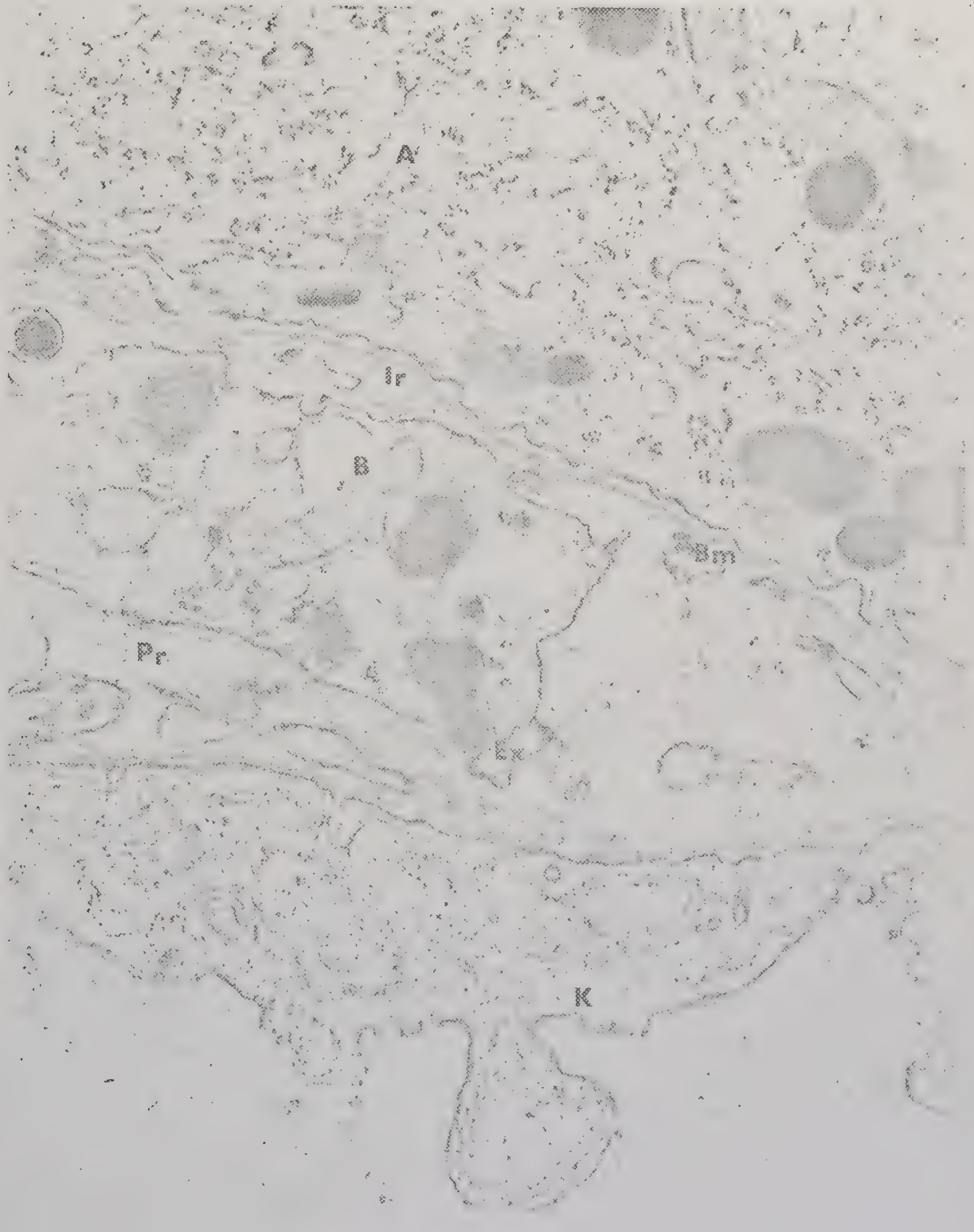


Abb. 23 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

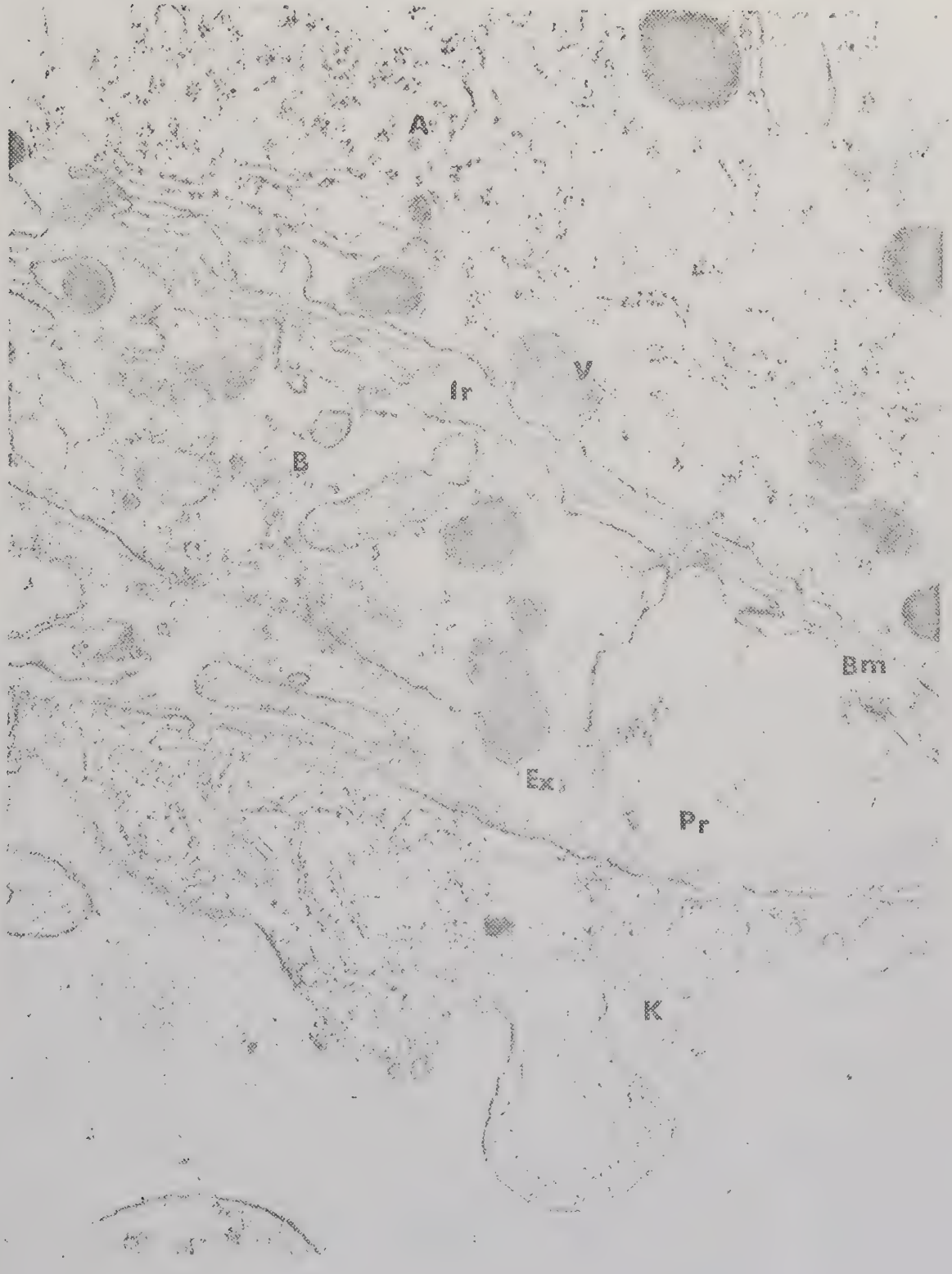


Abb. 24 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

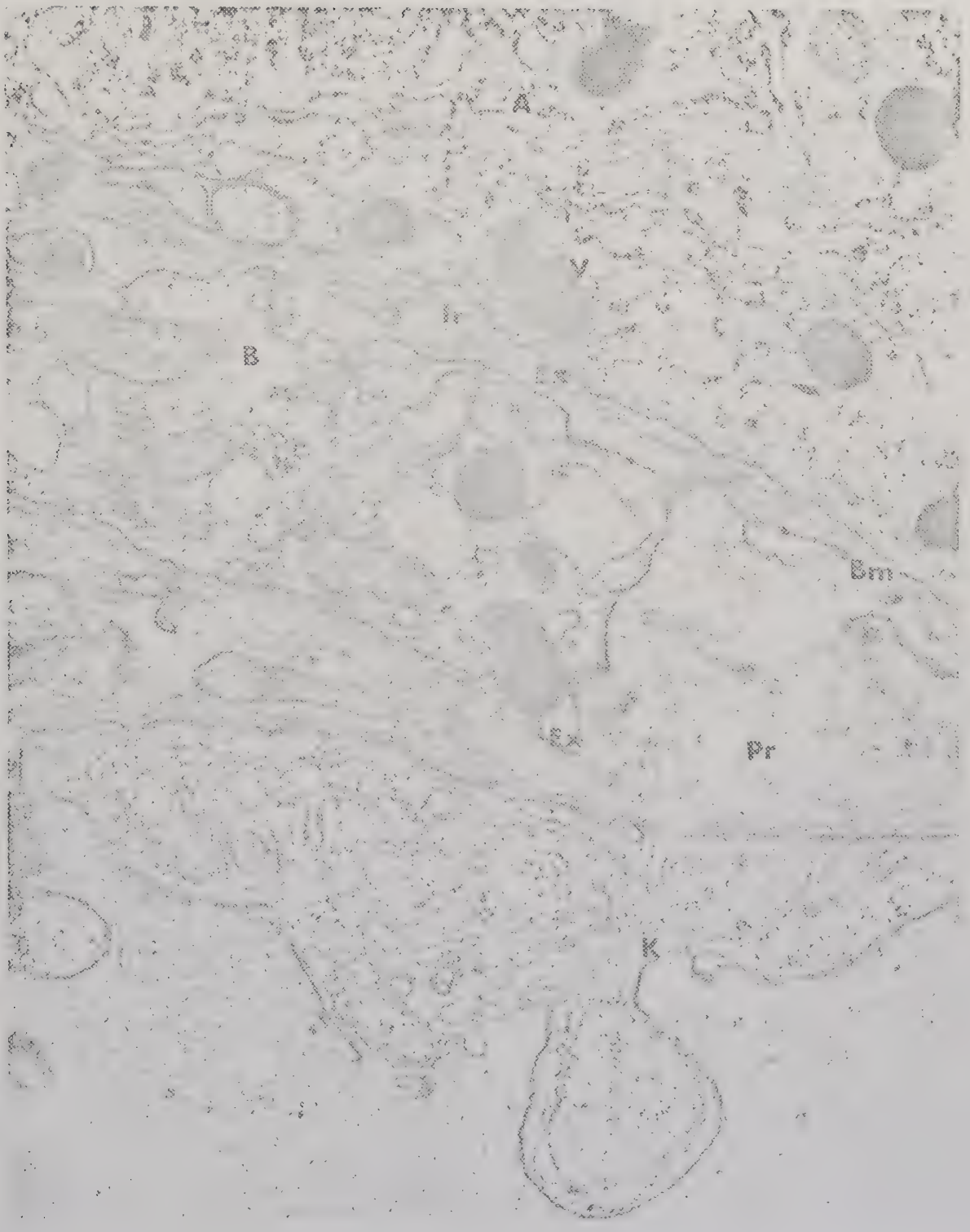


Abb. 25 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

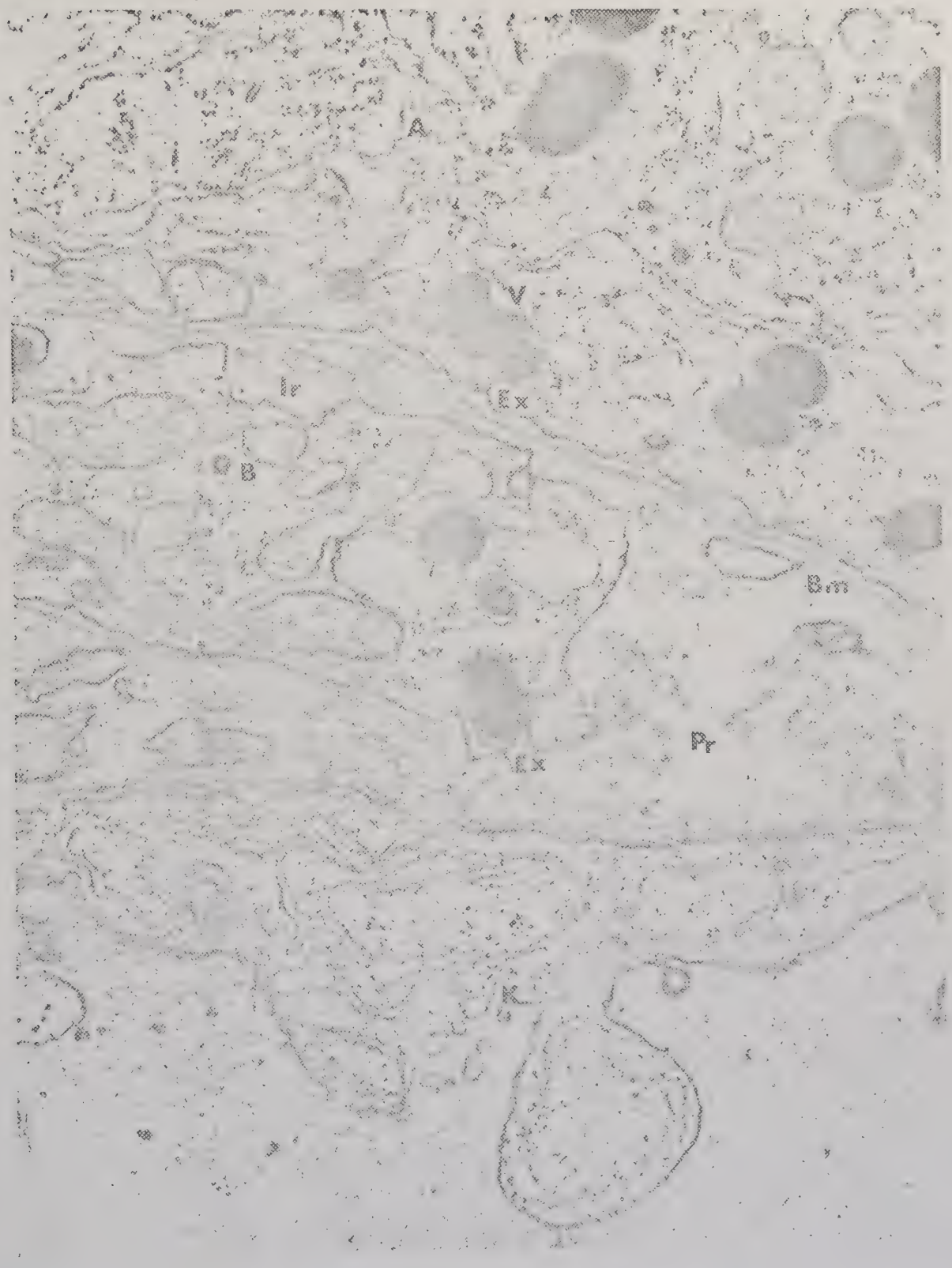


Abb. 26 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

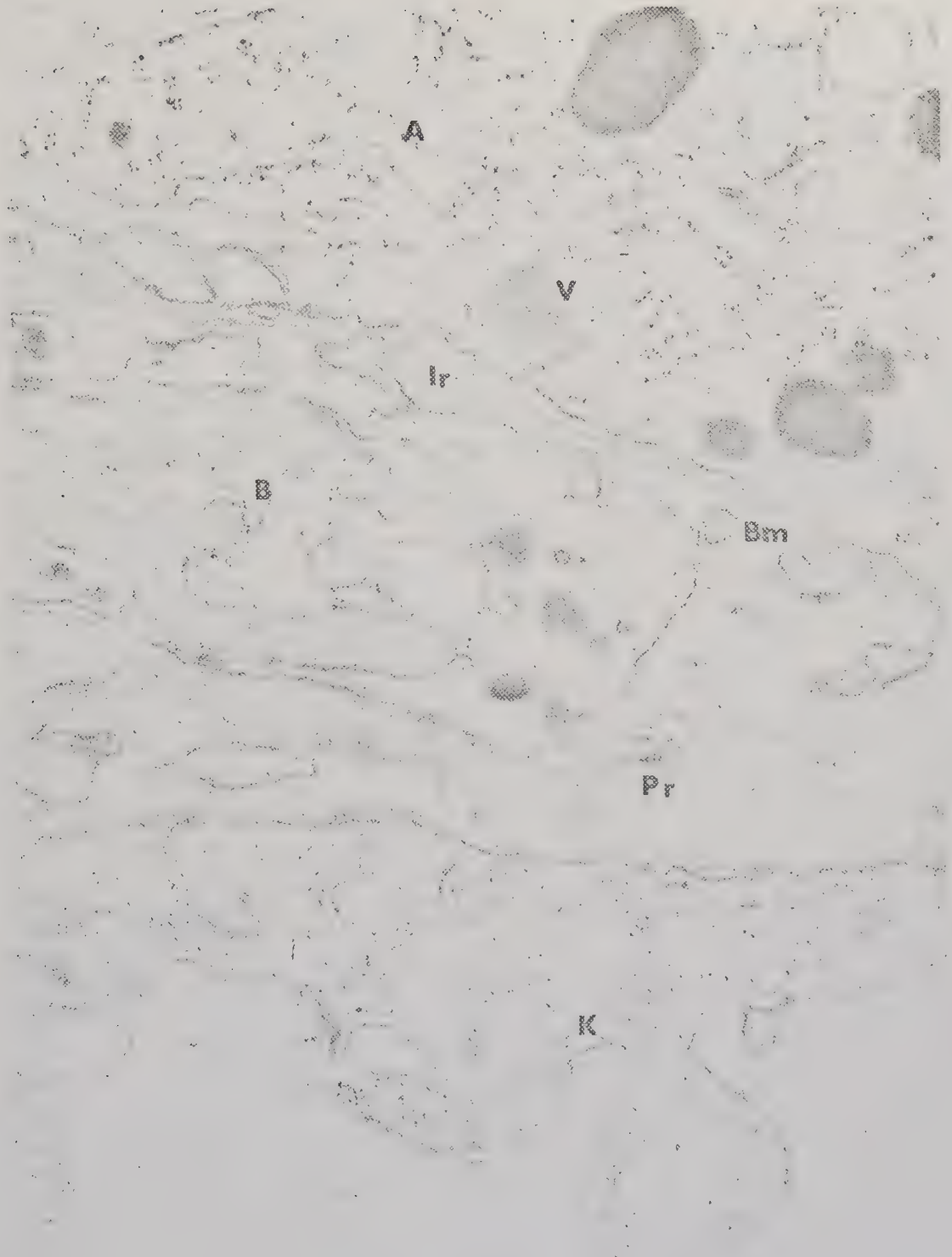


Abb. 27 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

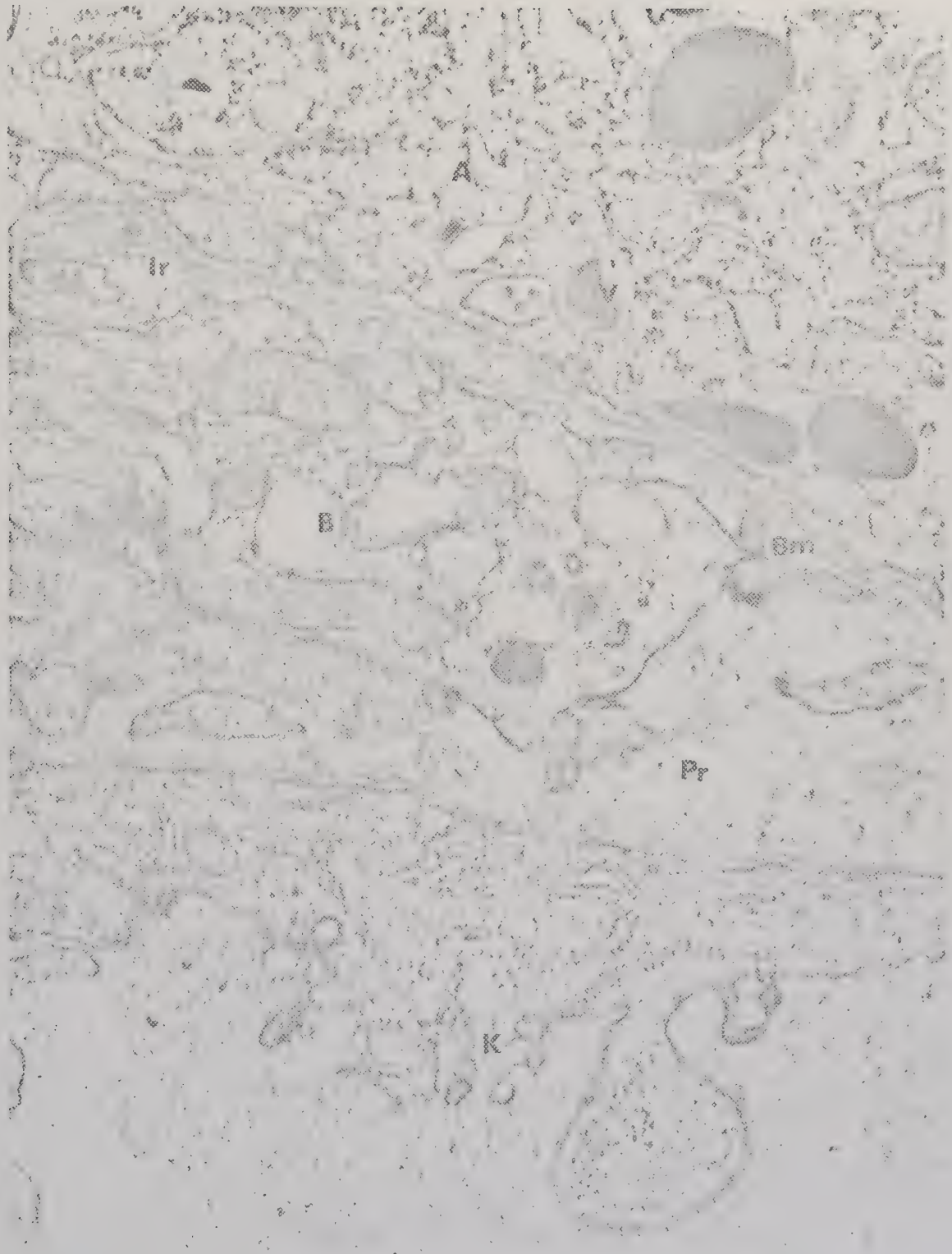


Abb. 28 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

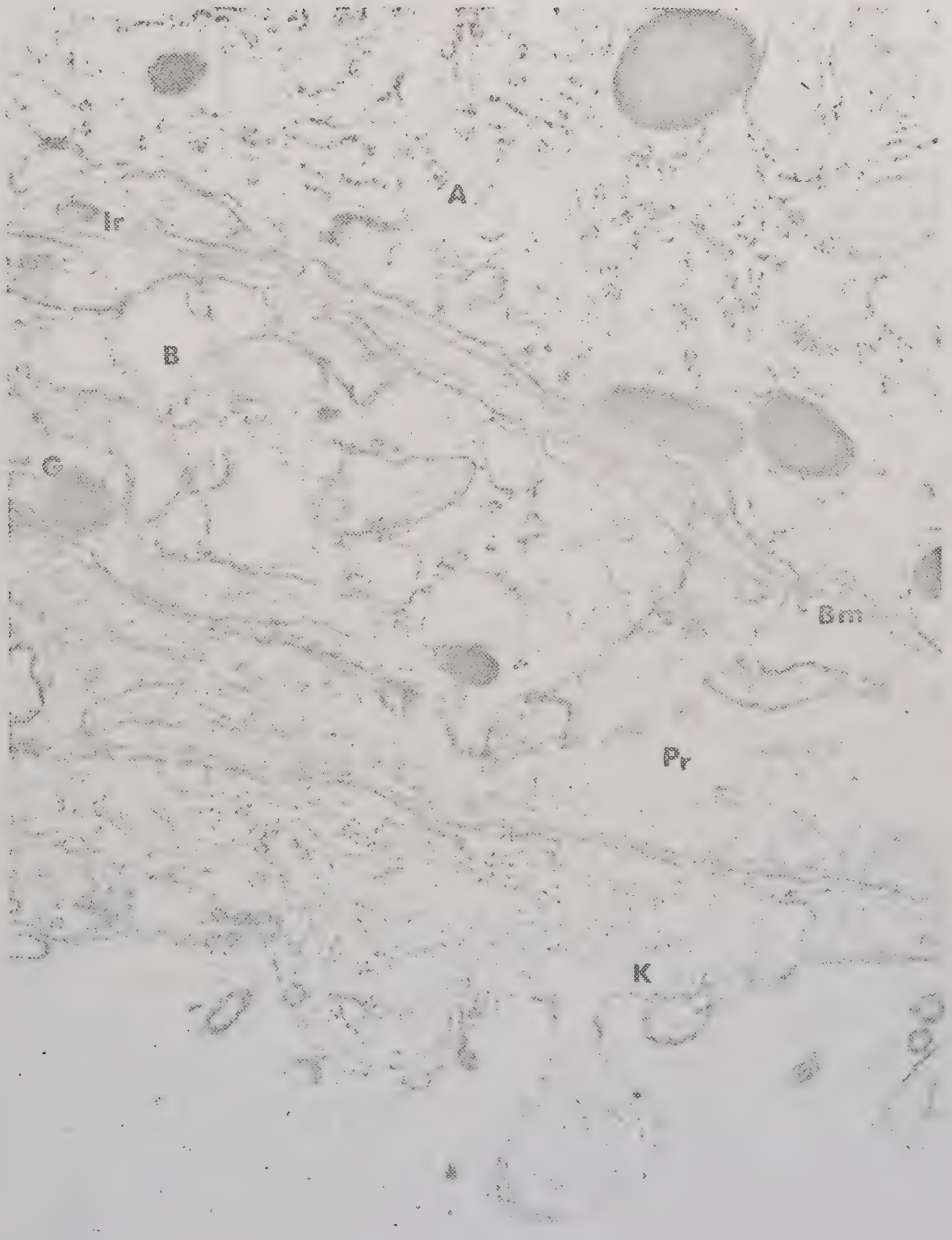


Abb. 29 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

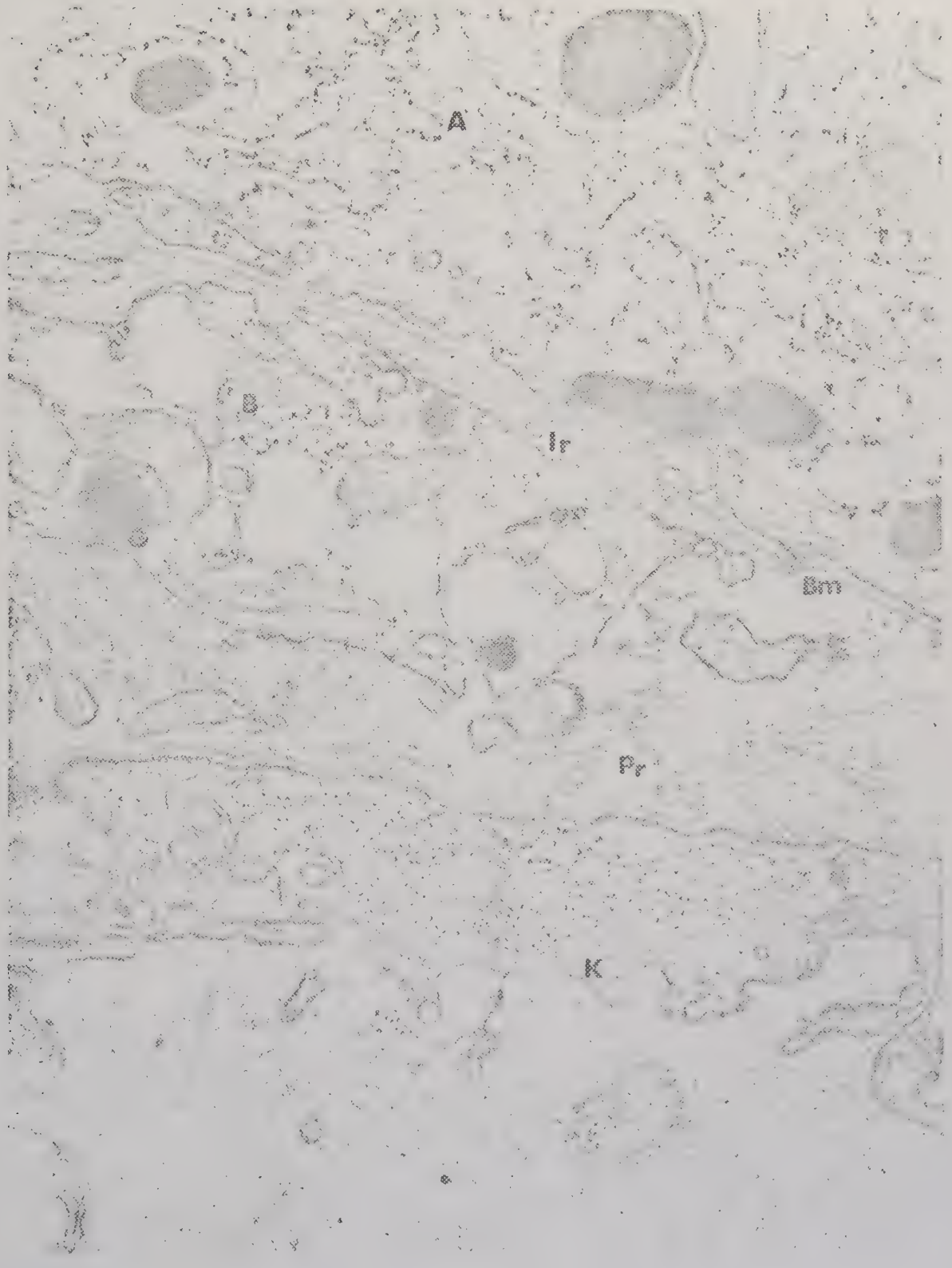


Abb. 30 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

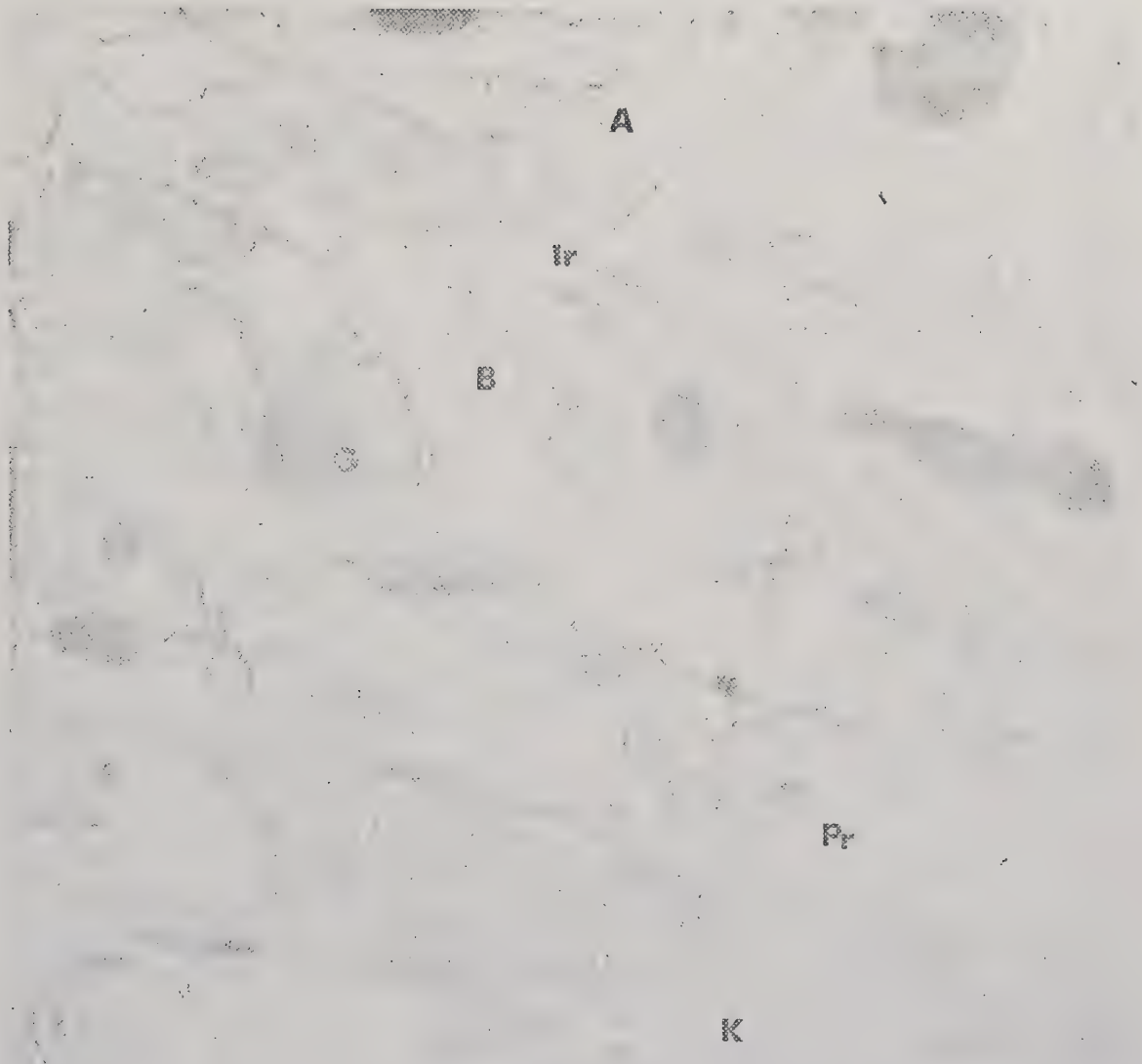


Abb. 31 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

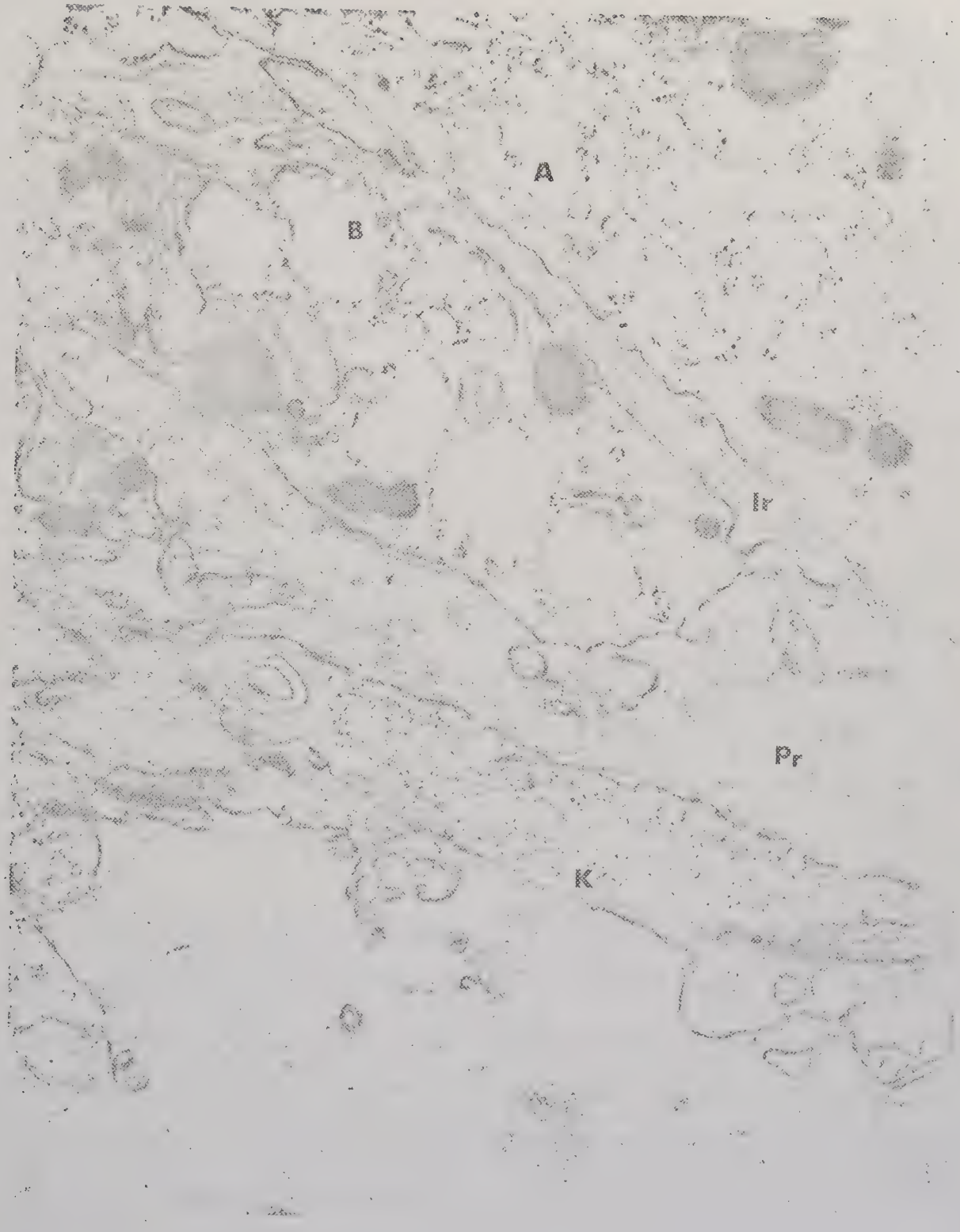


Abb. 32 Serie 2 Vergr.: 46 000 : 1

3. Serie (Abb. 33 - 48)

Übersicht (Abb. 33): Der bezeichnete Ausschnitt umfaßt den im Bild nach oben gerichteten Winkel der Kapillare mit zwei angrenzenden HVL-Zellen. Von diesen Zellen ist vor allem die im Bild links an die Kapillare grenzende Zelle A Gegenstand der Serienschnittuntersuchung, da sich Ausschleusungsprozesse nachweisen lassen.

Der Kern dieser Zelle engt das Zytoplasma auf einen schmalen Saum ein. Er reicht bis nahe an die Zellmembran heran. In dem verbleibenden Zytoplasmasaum liegen Granula. Es lassen sich Ausschleusungsvorgänge nachweisen. Der Perikapillarraum ist schmal und von Basalmembranen durchzogen. Er setzt sich - im Bild nach oben gerichtet - in den Interzellularspalt fort. Das Endothel ist von unterschiedlicher Dicke. An schmalen Abschnitten ist es durch Poren unterbrochen. Im Lumen der Kapillare ist der Zelleib eines Erythrozyten angeschnitten (Abb. 34).

Die nach außen strebenden Granula liegen in Vakuolen, die an manchen Stellen bereits Anschluß an den schmalen Interzellularraum haben (Abb. 34, 35, 36). Drei große Granula liegen am gefäßwärts gerichteten Pol der Zelle (Abb. 34). Sie sind deformiert, ihre Form paßt sich dem Verlauf der Vakuolenmembran an. Ihre Elektronendichte ist gering (Abb. 35, 36). Auf späteren Bildern (Abb. 37, 38, 39) zeigt sich, daß in der Vakuole des am weitesten links liegenden Granulums weitere Granulamassen enthalten sind (Abb. 37). Die Vakuole weitet sich gegen die Zytoplasmamembran hin aus. In einer Öffnung gegen den Interzellularraum liegt die amorphe Masse

eines Granulums (Abb. 38). Diese scheint mit den Granulateilen in der Restvakuole zu konfluieren (Abb. 39). Die folgende Aufnahme (Abb. 40) läßt an gleicher Stelle die Vakuole, scheinbar ohne Öffnung in den Extrazellularraum, im Zytoplasma liegend, erkennen.

Direkt am Pol dieser Zelle deutet sich eine Vakuole an (Abb. 41), die bald deutlicher hervortritt (Abb. 42, 43). Sie ist von einer Masse ausgefüllt, die an Elektronendichte von den umliegenden intrazytoplasmatischen Granula weit übertroffen wird (Abb. 44, 45). Die weitere Beobachtung der Serie zeigt, daß auch diese Vakuole eine Öffnung zum Perikapillarraum besitzt (Abb. 46). Links davon ist neuerlich eine granulahaltige Vakuole angeschnitten, die an Größe zunimmt, ohne daß ihr Inhalt Zugang zum Extrazellularraum findet (Abb. 47, 48). Die Verschmelzung von Vakuolen- und Zellmembran deutet sich jedoch schon an (Abb. 48). An einigen Stellen, direkt dem Endothel und Perikapillarraum gegenüber, lassen sich weitere Granulaausschleusungen nachweisen. Das Endothel ist in diesem Abschnitt schmal und weist bereits beschriebene Poren auf (Abb. 46, 47, 48).

3. Serie: Abb. 33 - 48

Abb. 33: Übersicht; Vergr.: 9 500 : 1

Abb. 34 - 48: Markierter Ausschnitt aus Abb. 33. Alle Aufnahmen haben die gleiche Vergrößerung: 46 000 : 1

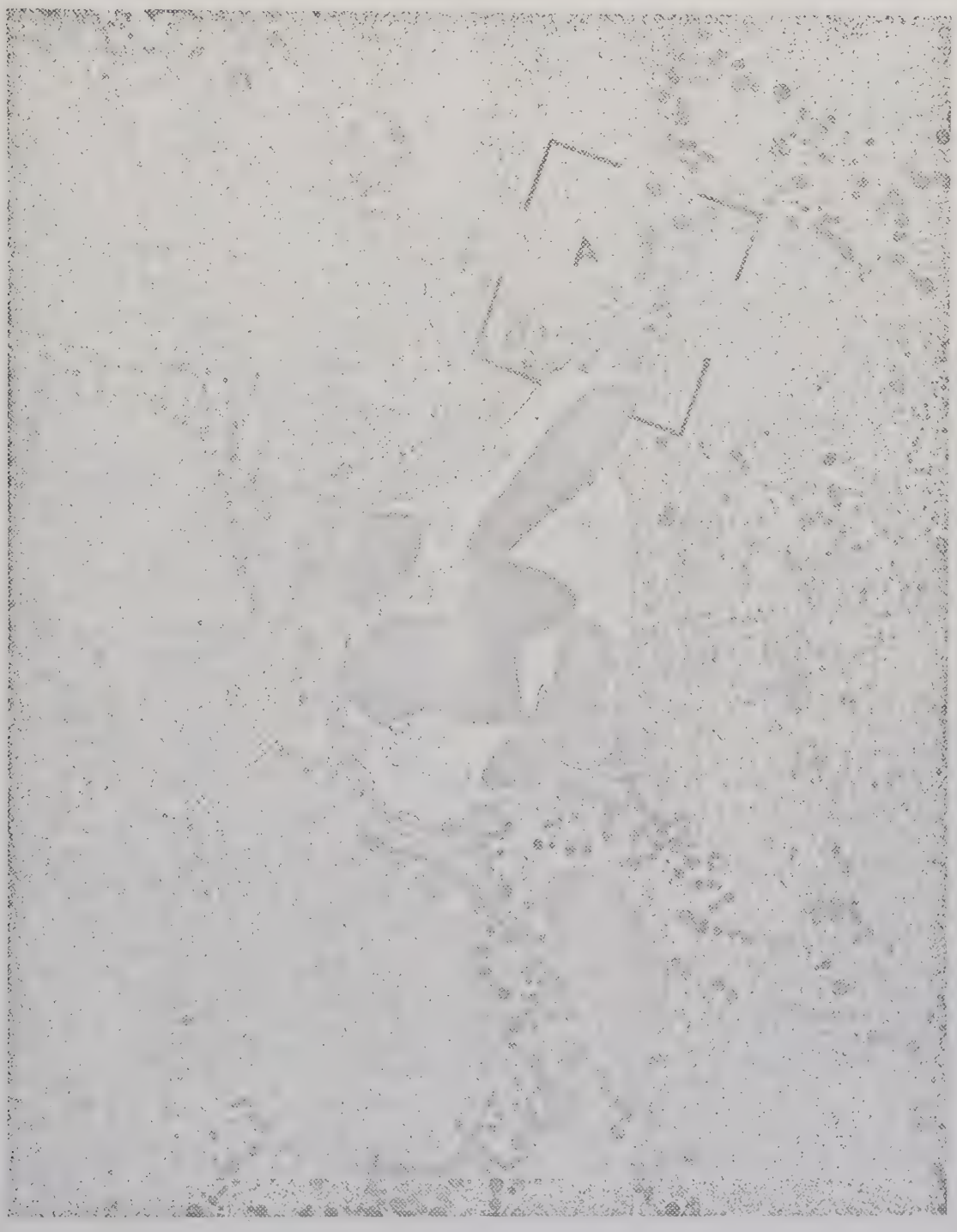


Abb. 33 Serie 3 Vergr.: 9 500 : 1

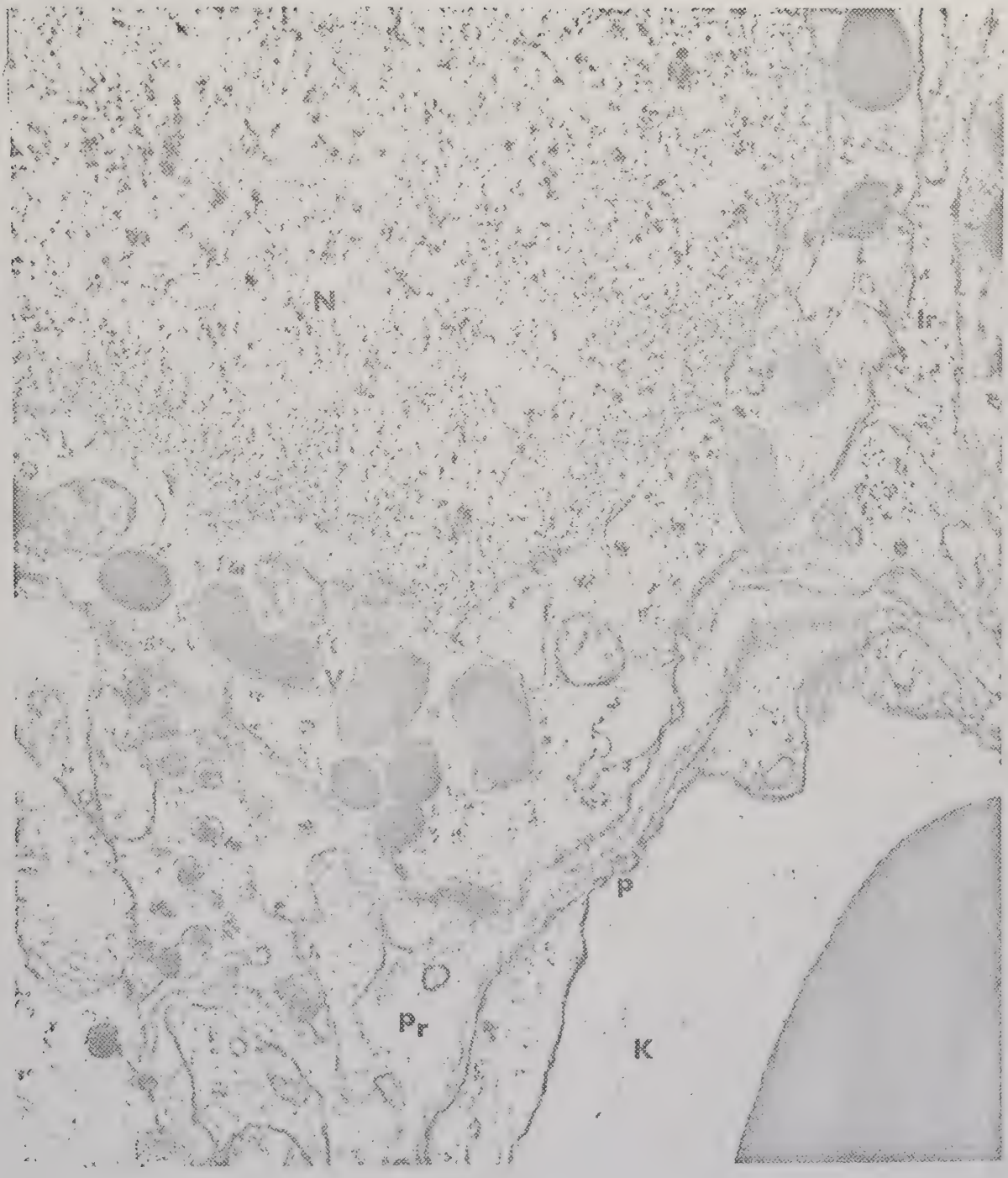


Abb. 34 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

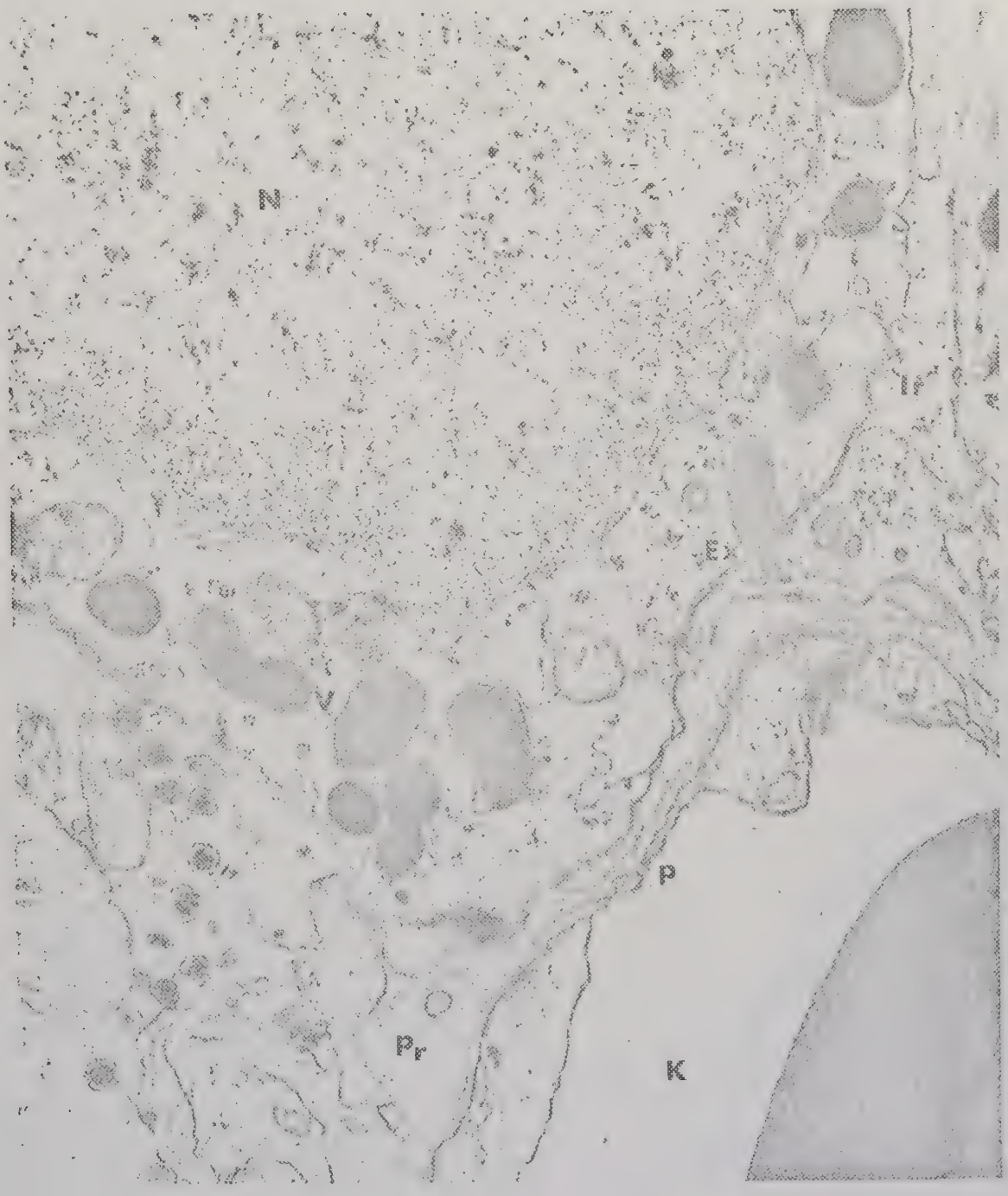


Abb. 35 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

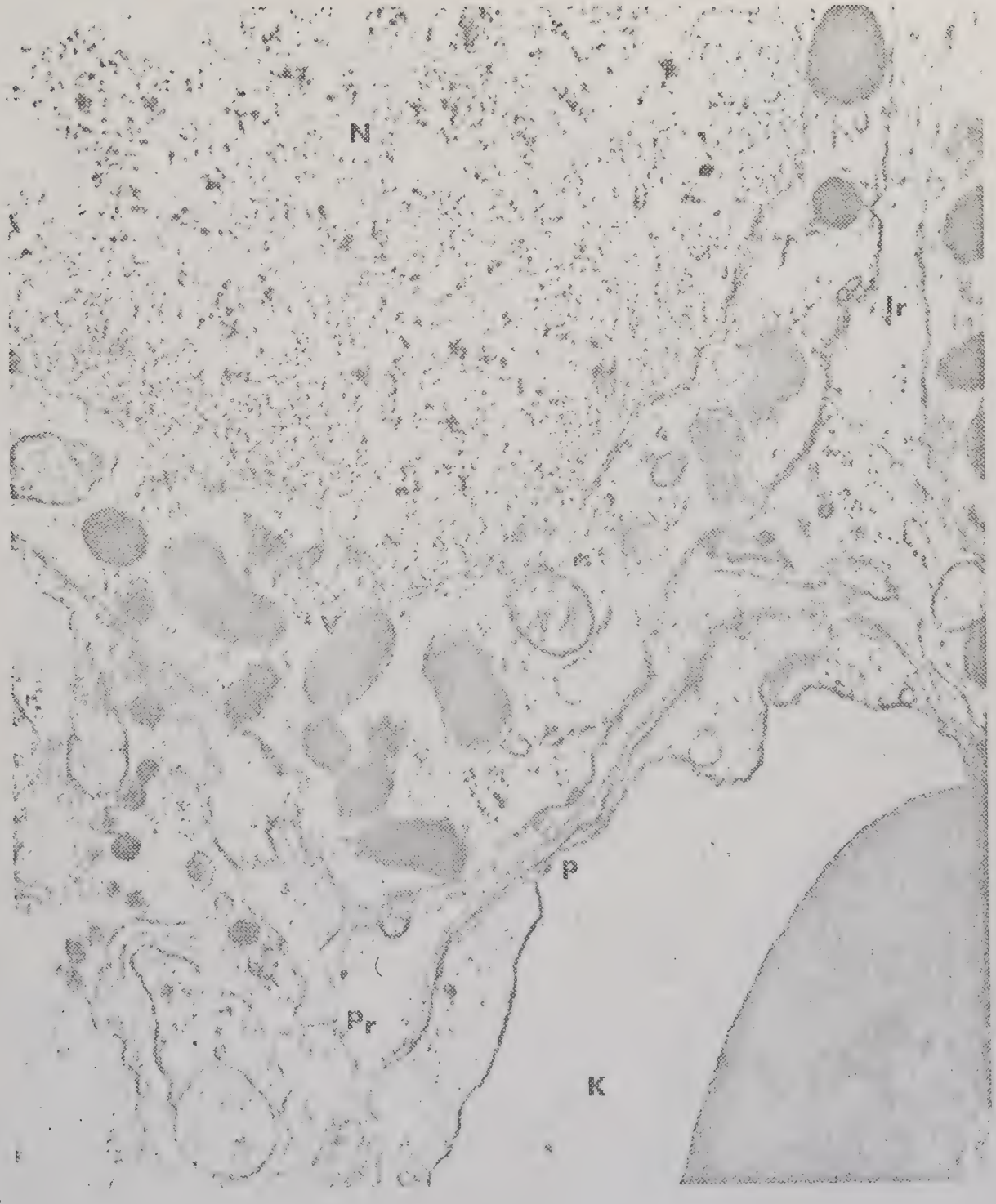


Abb. 36 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

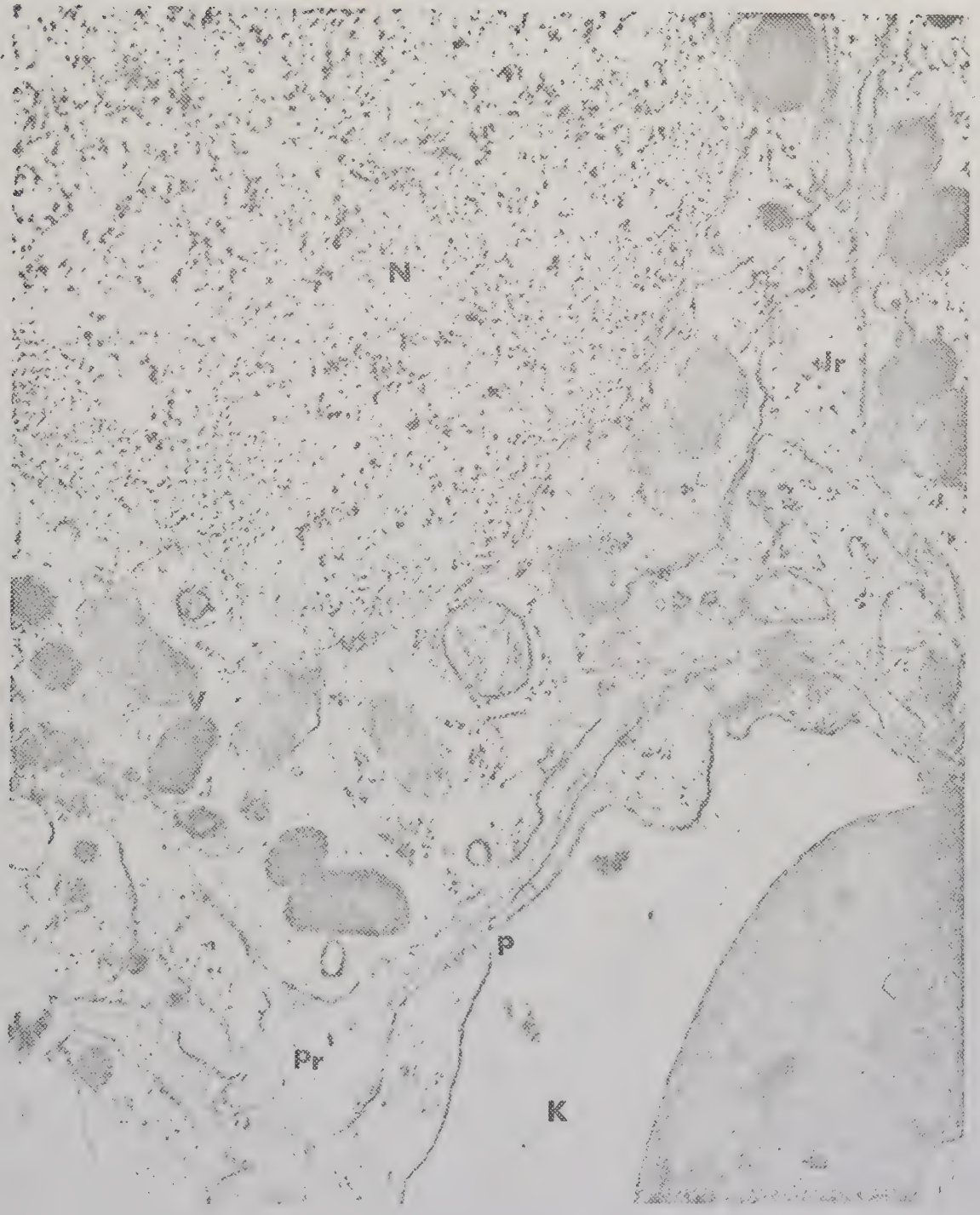


Abb. 37 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

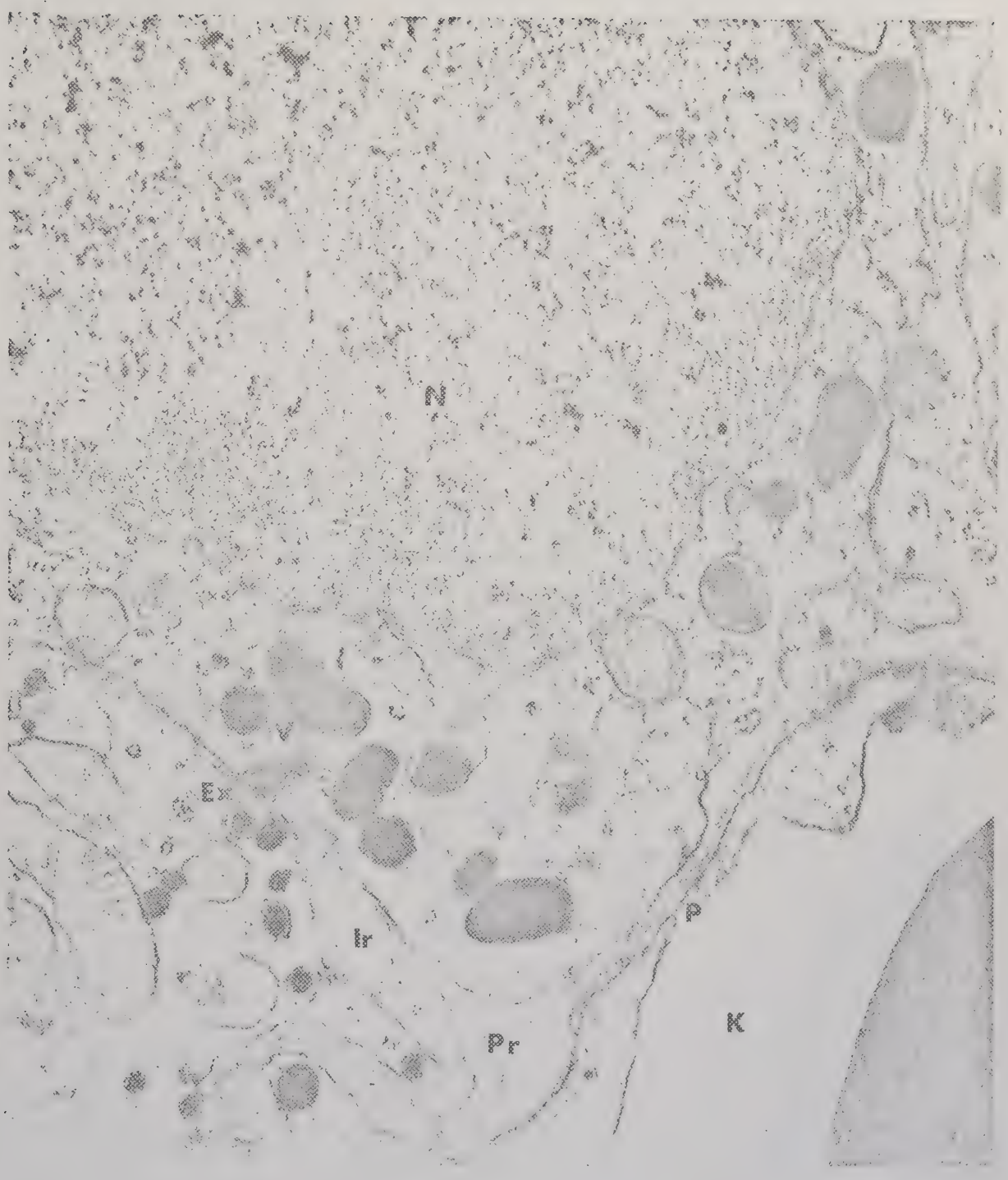


Abb. 38 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

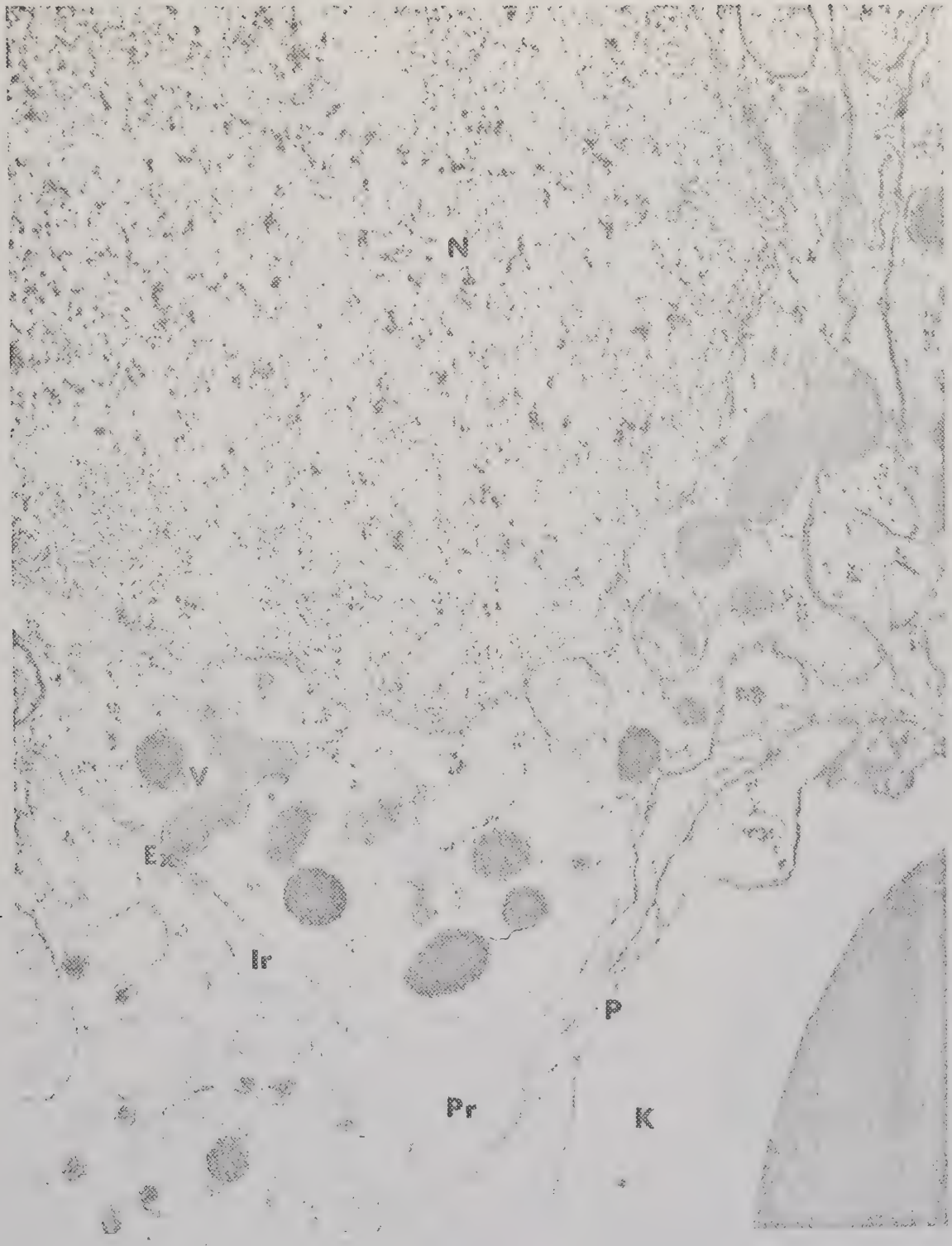


Abb. 39 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

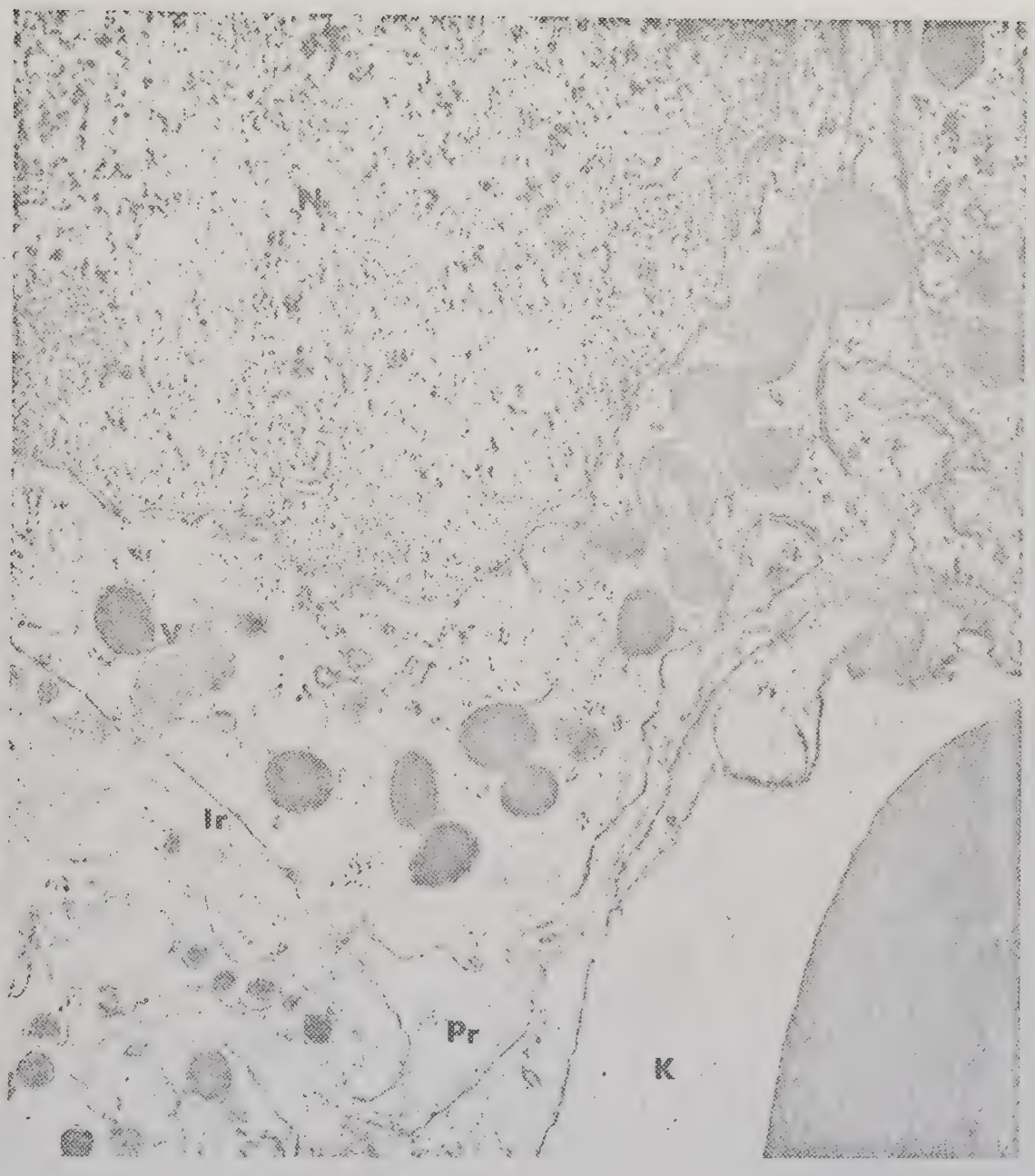


Abb. 40 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

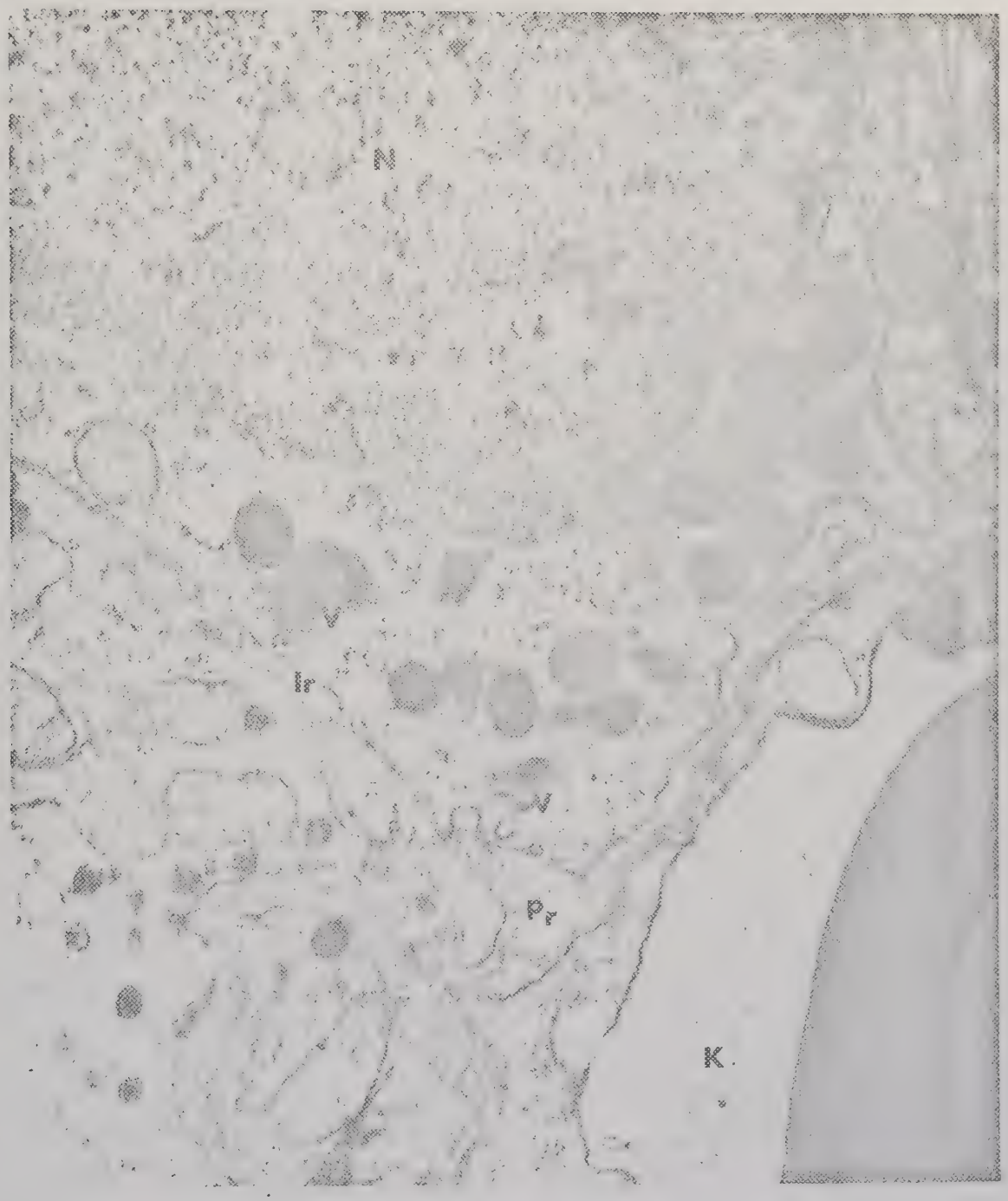


Abb. 41 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

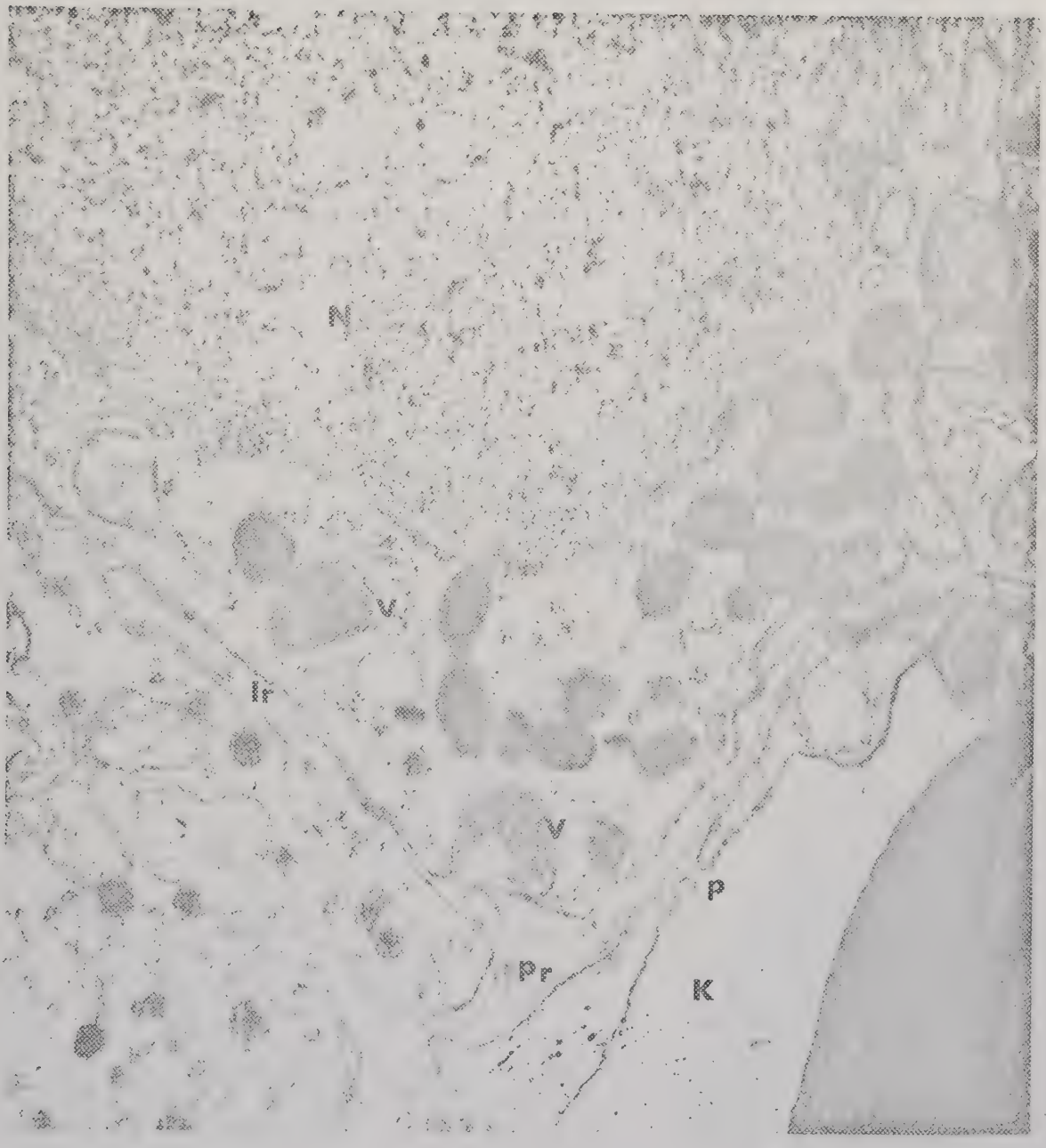


Abb. 42 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

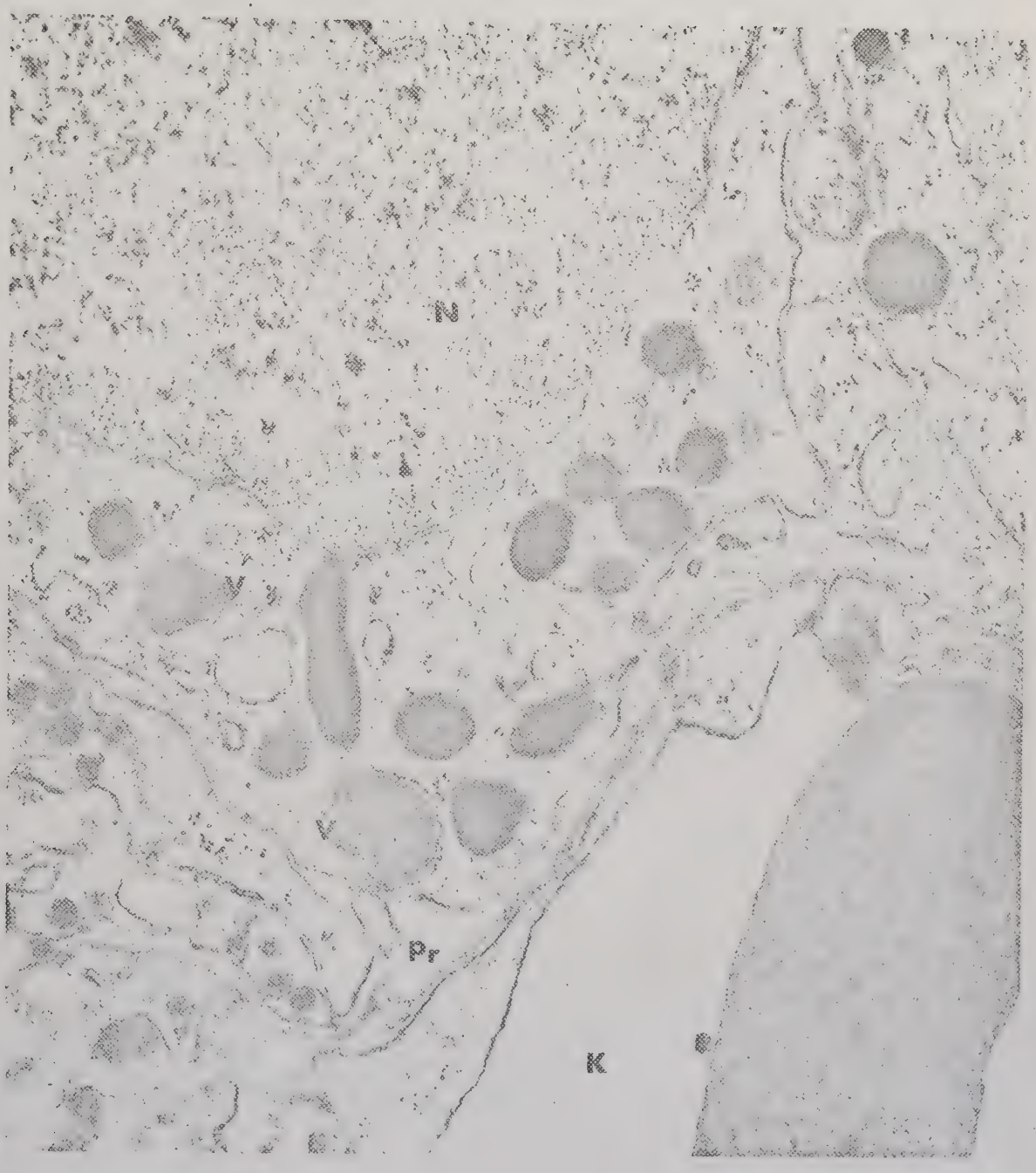


Abb. 43 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

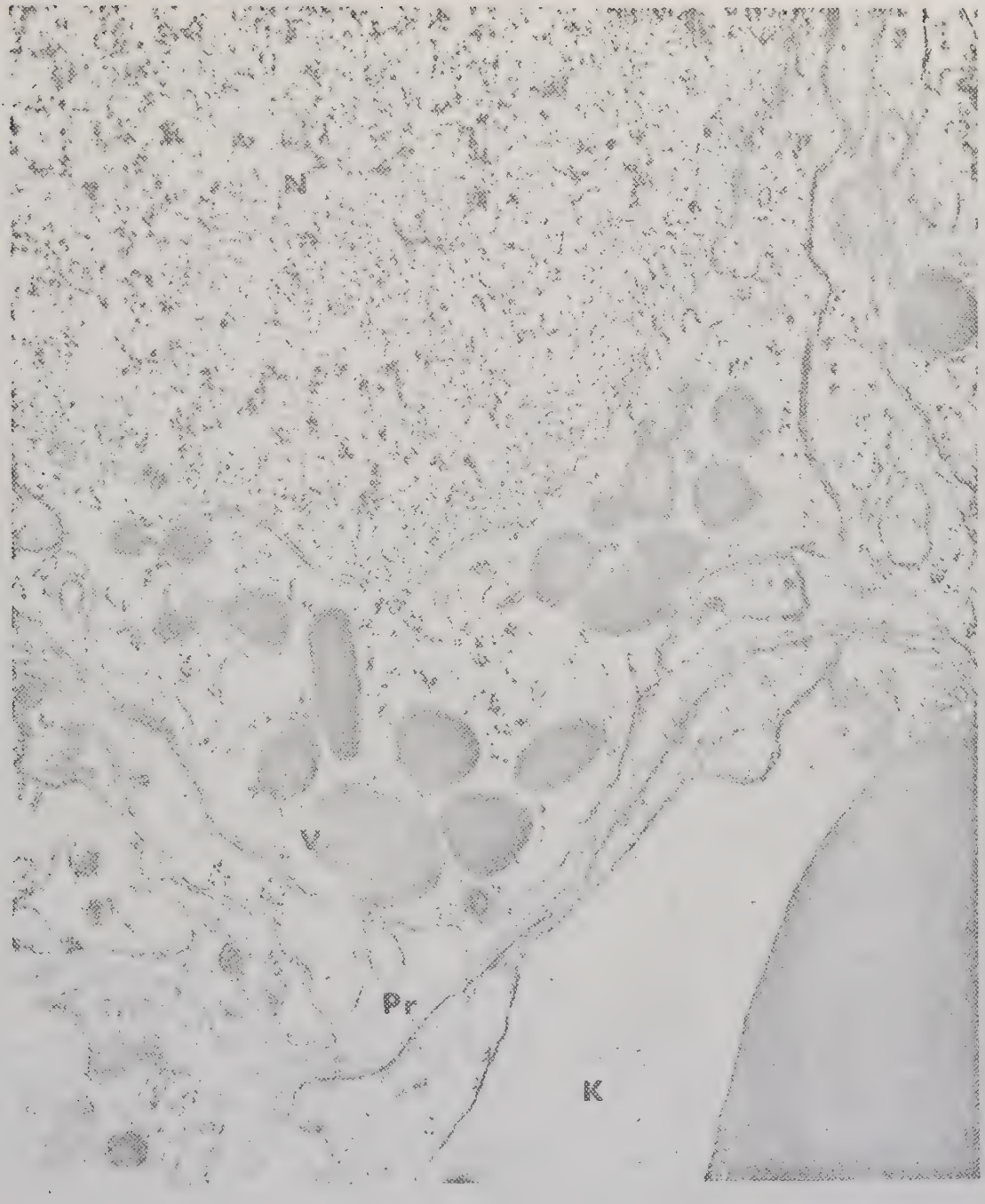


Abb. 44 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

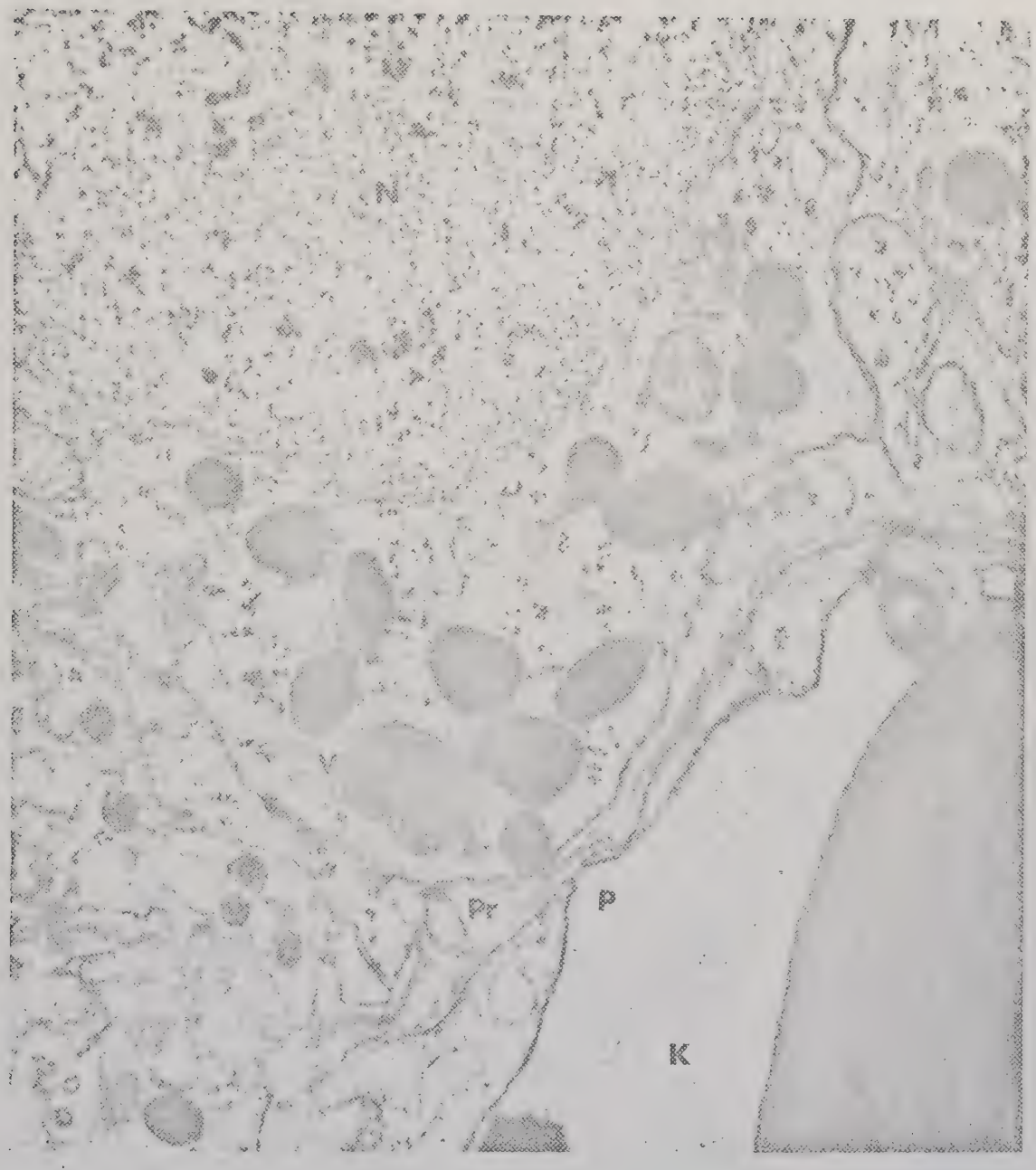


Abb. 45 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

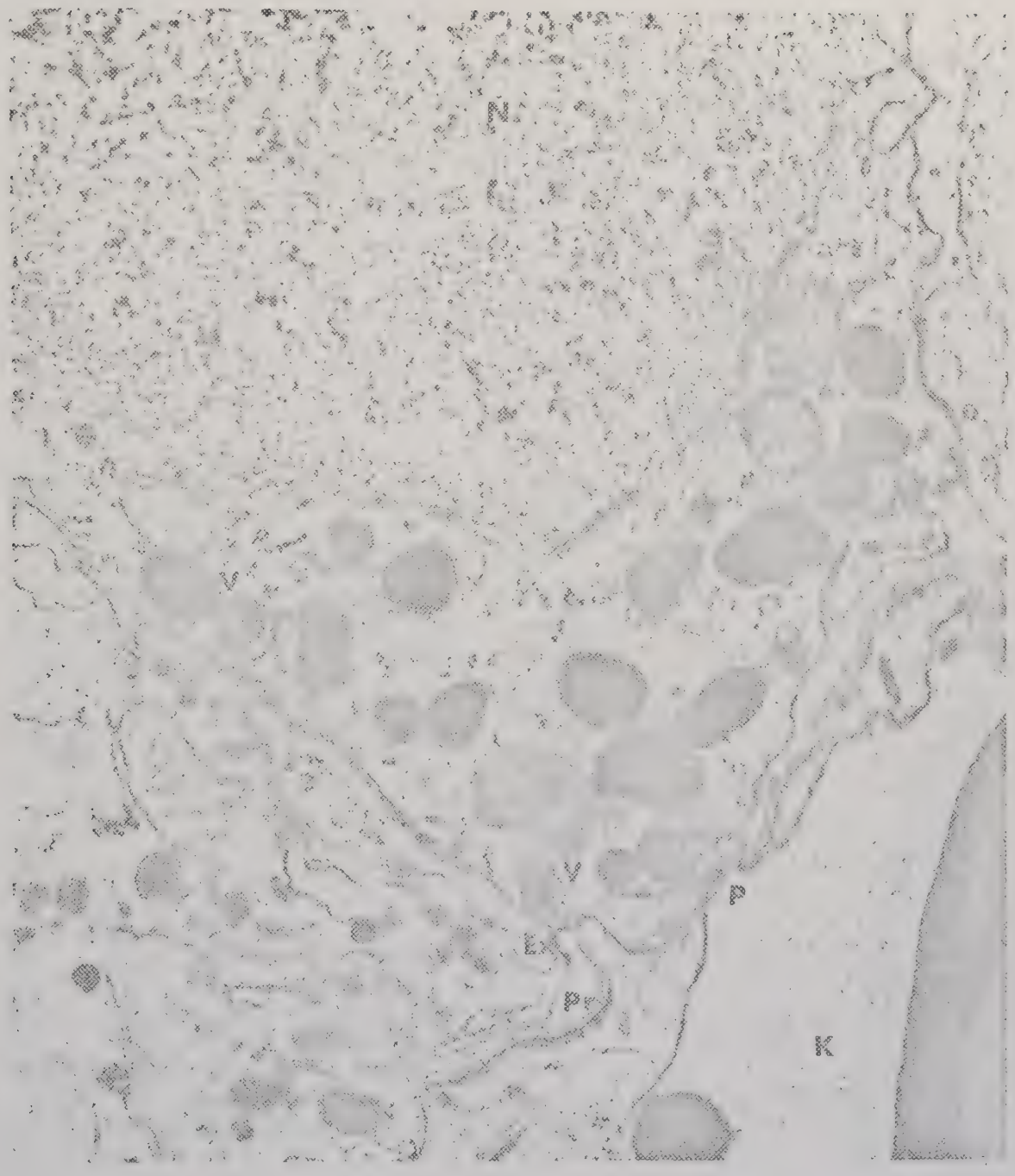


Abb. 46 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

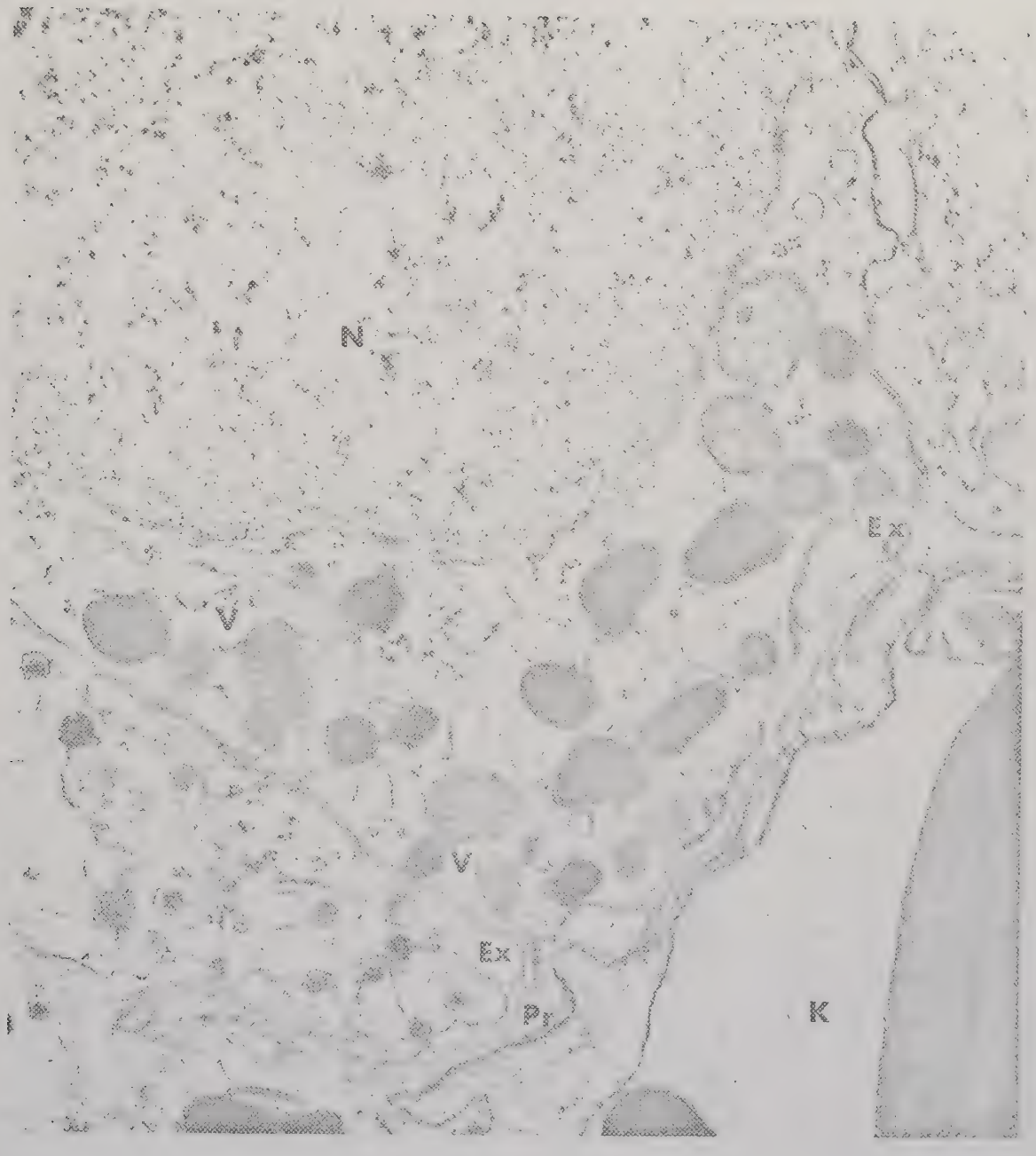


Abb. 47 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

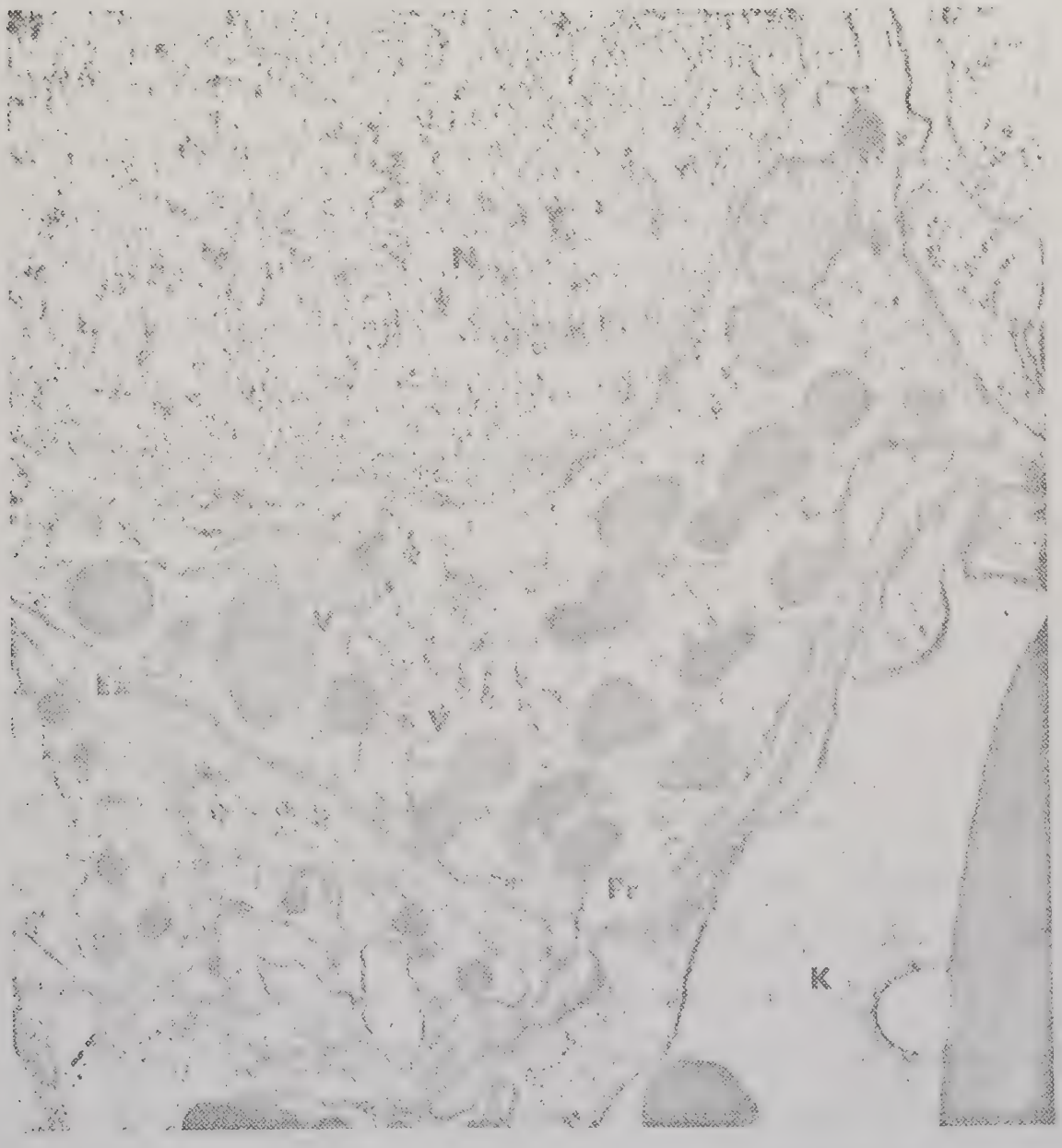


Abb. 48 Serie 3 Vergr.: 46 000 : 1

B. Thyreoidektomie (Abb. 49 - 64)

72 Stunden nach Thyreoidektomie haben einige polygonale Zellen, die öfters zu zweit beieinander liegen, offenbar einen großen Teil ihrer Granula verloren. Einige wenige liegen perlschnurartig angeordnet entlang der Zellmembran, oder im Zytoplasma verstreut. Der Innenraum der Mitochondrien erscheint erweitert. An einigen Stellen, besonders deutlich in der unteren Zelle, ist das endoplasmatische Retikulum erweitert und von einem Material geringer Elektronendichte erfüllt. Die an der Kapillare liegende Zelle, dreieckig geformt, durch den Ribosomenreichtum ihres endoplasmatischen Retikulums dunkler erscheinend, ist ebenfalls auffallend granulaarm (Abb. 49). Das endoplasmatische Retikulum von Zellen ähnlichen Typs und kapillarnaher Lage kann in Form konzentrisch geschichteter Lamellen vorliegen (Abb. 50).

Es läßt sich 5 Tage p.op. ein Durchgangsstadium auf dem Weg zur Ausbildung der "Thyreoidektomiezelle" erkennen, wie sie sich später typisch darstellt. Das endoplasmatische Retikulum, das zur Zellmitte hin noch regelmäßiger gestaltete Vesikel aufweist, nimmt zur Zellperipherie hin immer mehr an Ausweitung und unregelmäßiger Formation zu. Es ist mit feinkörniger Matrix angefüllt. Das Zytoplasma verläuft mäanderartig gewunden und ist frei von Granula. Gegenüberliegende Zellen sind zur Peripherie hin mit runden elektronendichten Granula besetzt. Eine Zelle weist ein rauhes endoplasmatisches Retikulum auf, dessen Zisternen parallel zur Zytoplasmamembran verlaufen (Abb. 51).

Die Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums hat 15 Tage p.op. zugenommen. In seinem wabenförmigen Netz treten typische elektronendichte Einschlüsse auf. Diese sind viel größer als die spezifischen Granula von denen einige entlang der Zellmembran liegen (Abb. 52). Im Unterschied zu den Thyreoidektomiezellen behalten einige Zellen, die in Kapillarnähe liegen, ihre Granula, auch wenn sie ein zystisch erweitertes endoplasmatisches Retikulum zeigen. Manche Thyreoidektomiezellen zeigen noch nicht so weitgehende Dilatation des endoplasmatischen Retikulums. Sie besitzen aber schon zum Teil die erwähnten Einschlüsse im Retikulum (Abb. 53). Die relative Granulaarmut der Zellen im Kapillargebiet wird deutlich beim Vergleich mit einer Übersichtsaufnahme aus dem HVL eines Kontrolltieres (vgl. Abb. 53, 54).

30 Tage p.op. werden die Thyreoidektomiezellen bildbeherrschend (Abb. 55). Das endoplasmatische Retikulum erscheint nur noch als großmaschiges Netz mit zahlreichen bereits erwähnten Einschlüssen. Die Golgifelder bleiben von dieser Veränderung des endoplasmatischen Retikulums unberührt, wiewohl auch sie eine starke Ausdehnung erfahren, so daß sie den Zellkernen haubenförmig aufsitzen. Sie zeigen reichlich granuläre Einschlüsse und Mikrovesikel (Abb. 56), bei gleichzeitig geringem Granulagehalt im peripheren Zytoplasma. Hier sind die Granula auf einen schmalen Saum unter der Zellmembran zusammengedrängt.

Einige Zellen zeigen auch eigentümliche "Lochkerne" (Abb. 57), deren Zustandekommen sich durch ein Bild erklären dürfte, das 50 Tage nach Thyreoidektomie beobachtet wurde (siehe dort).

Die "Löcher" liegen exzentrisch und lassen nur eine Begrenzung durch eine einfache Membran erkennen (Abb. 57). Die Matrix der Mitochondrien ist hell, die Cristae mitochondriales sind radspeichenförmig gestellt. Der Innenraum der Mitochondrien erscheint erweitert (Abb. 58). Die Vesikel des Golgiapparates sind in mehrreihigen Girlanden in Kernnähe angeordnet (Abb. 58).

Die Zellen erscheinen unförmig gebläht und reichen bis dicht an Kapillaren heran. Die Dilatation des endoplasmatischen Retikulums nimmt 50 Tage p.op. bizarre Formen an. Die einzelnen Thyreoidektomiezellen lassen sich nur schwer gegeneinander abgrenzen (Abb. 59). Weiterhin finden sich im endoplasmatischen Retikulum elektronendichte Einschlüsse. Einige Kerne zeigen zwei Nucleoli (Abb. 60). Bisweilen sind die Zellkerne nierenförmig deformiert, als würden sie von dem aufgeblähten endoplasmatischen Retikulum in diese Form gepreßt. Das Chromatin ist randständig massiert (Abb. 61). Eine Zelle läßt zwei Kernanteile erkennen, deren Abgrenzung gegen das Zytoplasma unscharf ist. Auffällig sind fleckförmige Aufhellungen des randständigen Chromatins. Es ist nicht zu entscheiden, ob beide Kernanteile zusammen gehören oder getrennt sind. Die Granula zeigen unterschiedliche Größe und Elektronendichte (Abb. 62).

Das Zytoplasma zwischen den Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums erscheint aufgelockert und enthält außer einigen Mitochondrien keine weiteren Strukturen. Seine Elektronendichte hat sich der des feinkörnigen Materials im endoplasmatischen Retikulum angeglichen (Abb. 63, 64). Der Kern besitzt eine tiefe Ein-

kerbung mit Ausweitung des perinukleären Raumes. Wird nun der Kern in geeigneter Schnittebene getroffen, so ergibt sich das Bild der "Lochkerne", wie es 30 Tage nach Thyreoidektomie zu sehen war (vgl. Abb. 64 und 57). Die äußere Lamelle der Kernmembran setzt sich an zwei Stellen direkt in das endoplasmatische Retikulum fort, das hier zu zwei großen Vakuolen ausgeweitet ist. In diesen Vakuolen liegen die bereits beschriebenen Einschlußkörper (Abb. 64).

Abb. 49: 72 Std. nach Thyreoidektomie

Granulaarme hell erscheinende polygonale Thyreoidektomiezellen. Das endoplasmatische Retikulum ist in der unteren Zelle an 2 Stellen erweitert und weist einen feinkörnigen Inhalt auf (↑).

Vergr.: 9 300 : 1

Abb. 50: 72 Std. nach Thyreoidektomie

Zwiebelschalenförmig angeordnetes endoplasmatisches Retikulum mit dichtem Ribosomenbesatz.

Vergr.: 22 200 : 1

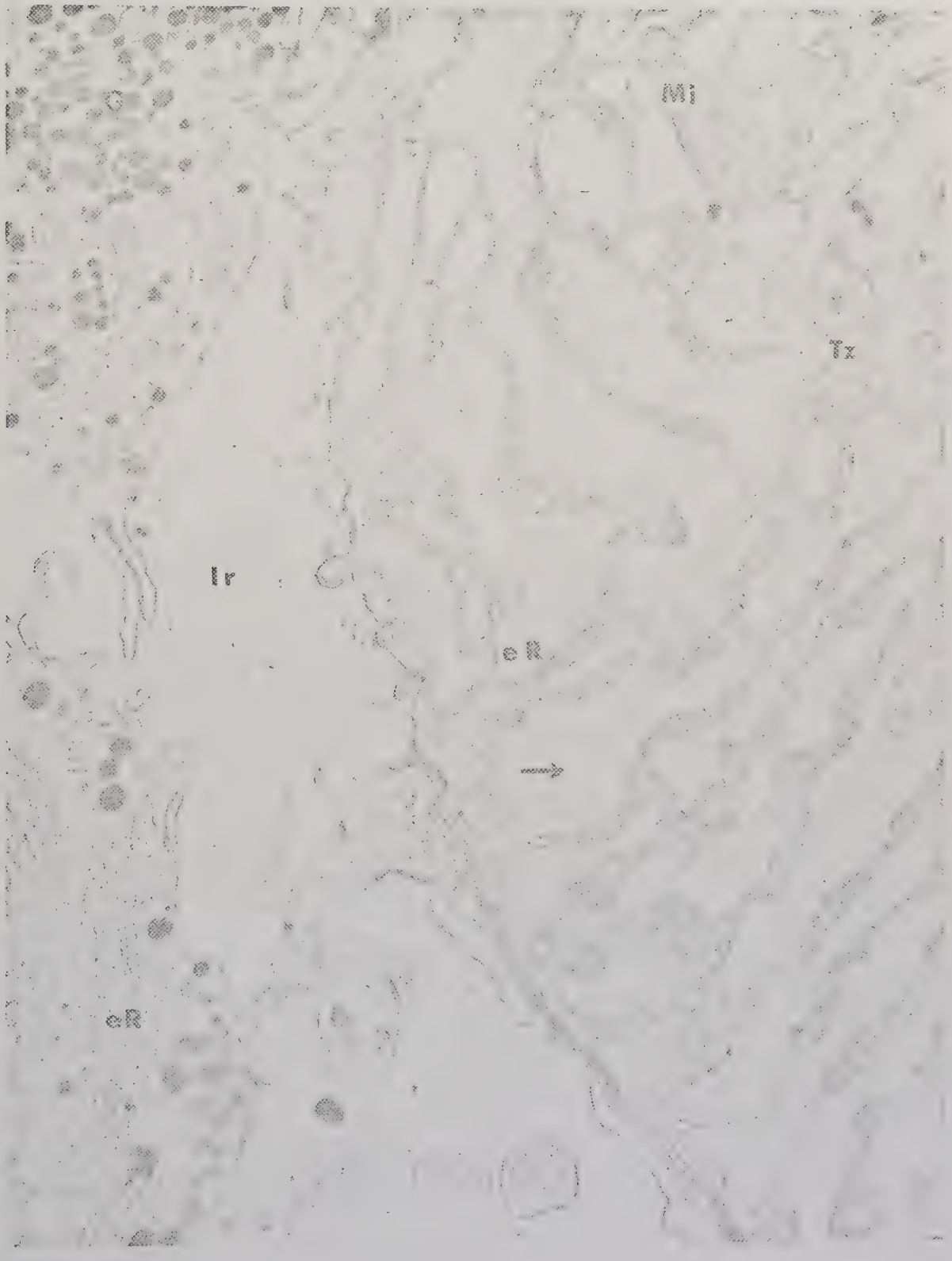


Abb. 51: 5 Tage nach Thyreoidektomie

Lamellen des endoplasmatischen Retikulums auseinander gedrängt, unregelmäßiger Verlauf. In den Innenräumen eine Matrix von feinkörniger Struktur (↑).

Vergr.: 18 000 : 1

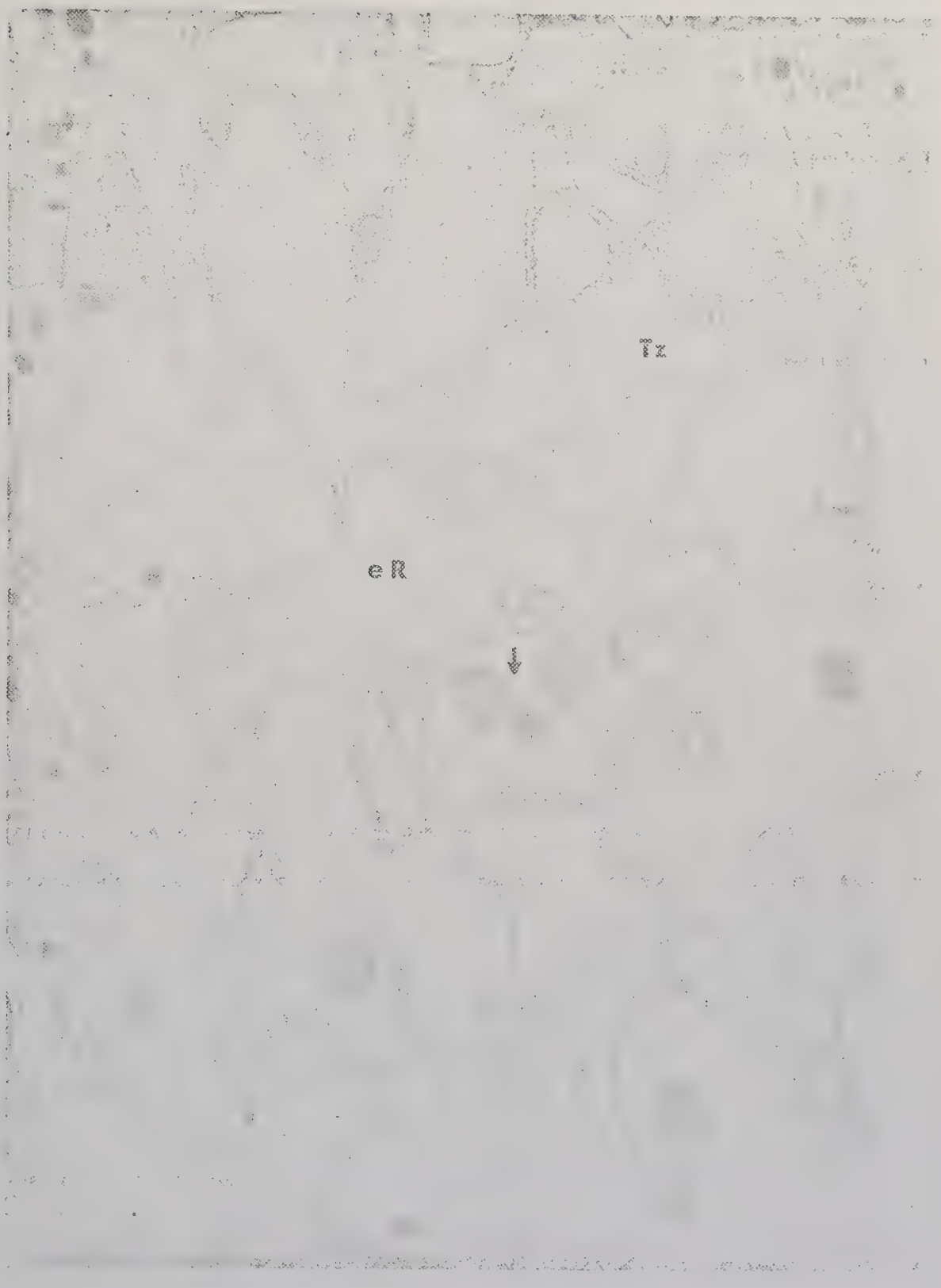


Abb. 52: 14 Tage nach Thyreoidektomie

Das endoplasmatische Retikulum stellt sich als wabenförmiges Netz dar. Es enthält elektronendichte Einschlüsse (↑).

Vergr.: 25 900 : 1

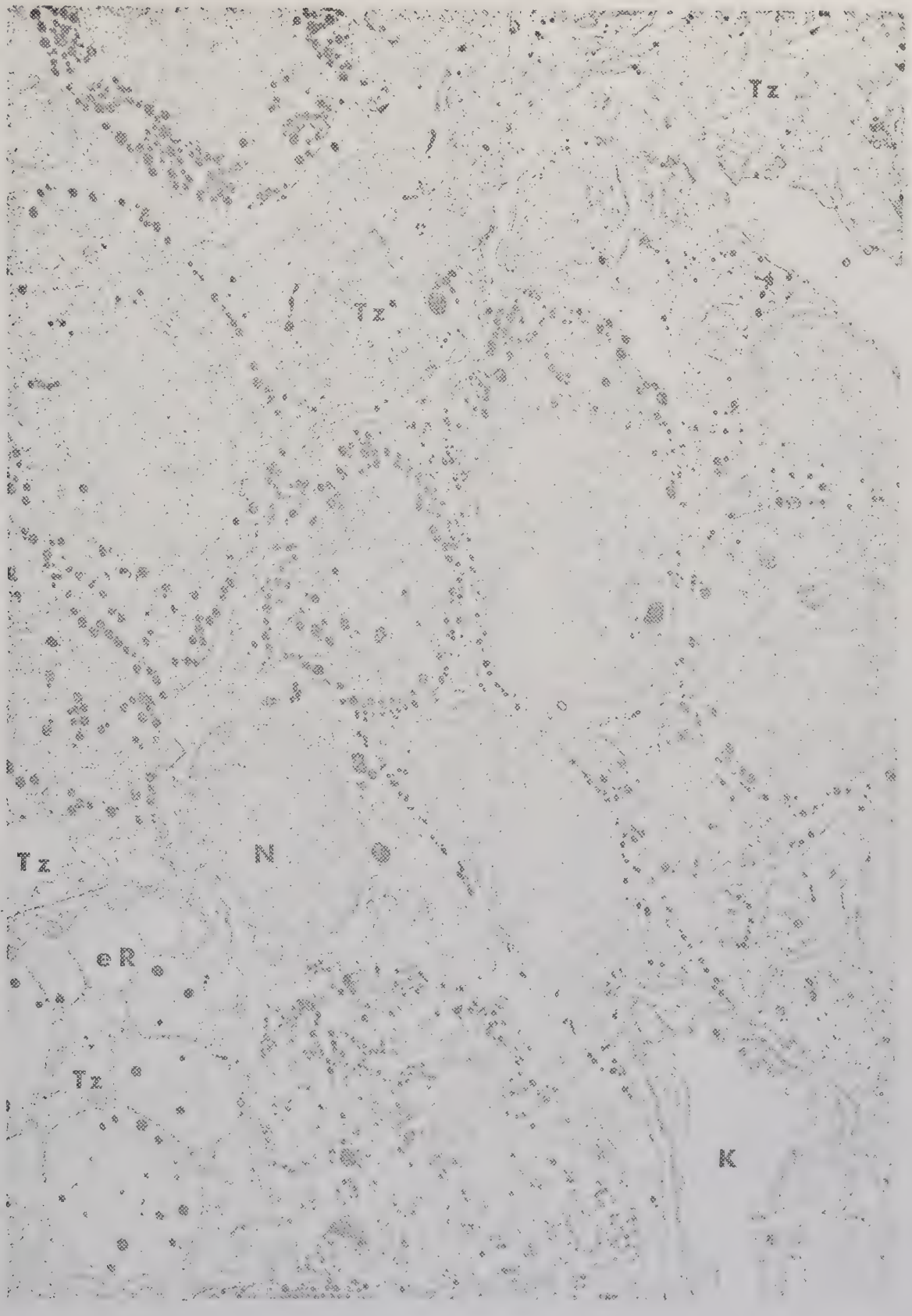


Abb. 53: 14 Tage nach Thyreoidektomie

Thyreoidektomiezellen mit unterschiedlich erweitertem endoplasmatischem Retikulum. Relative Granulaarmut der Zellen im Kapillargebiet (vgl. Abb. 54).

Vergr.: 7 100 : 1

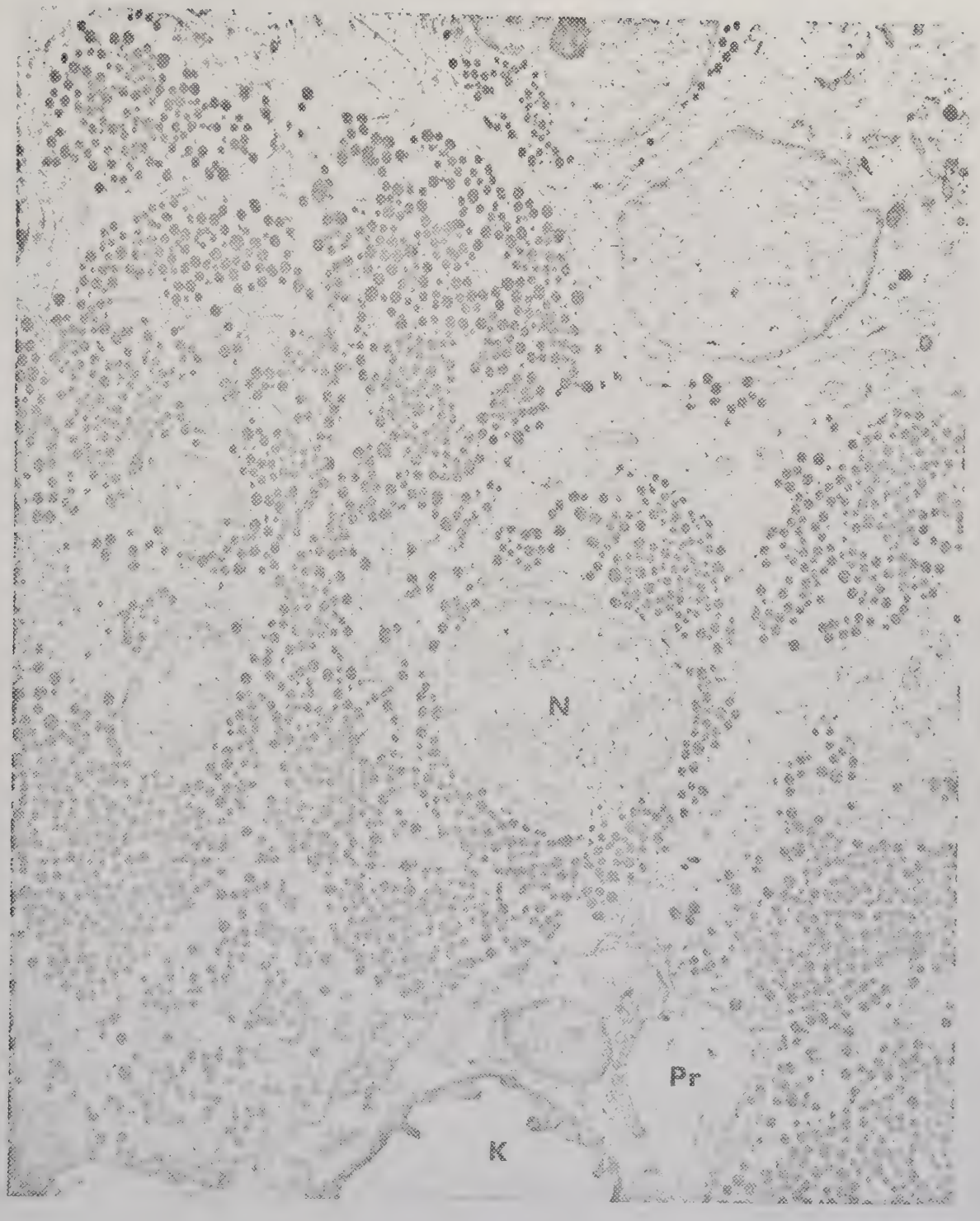


Abb. 54: HVL eines Normaltieres. Dichte uniforme Granulierung der Zellen in Kapillarnähe.

Vergr.: 7 100 : 1

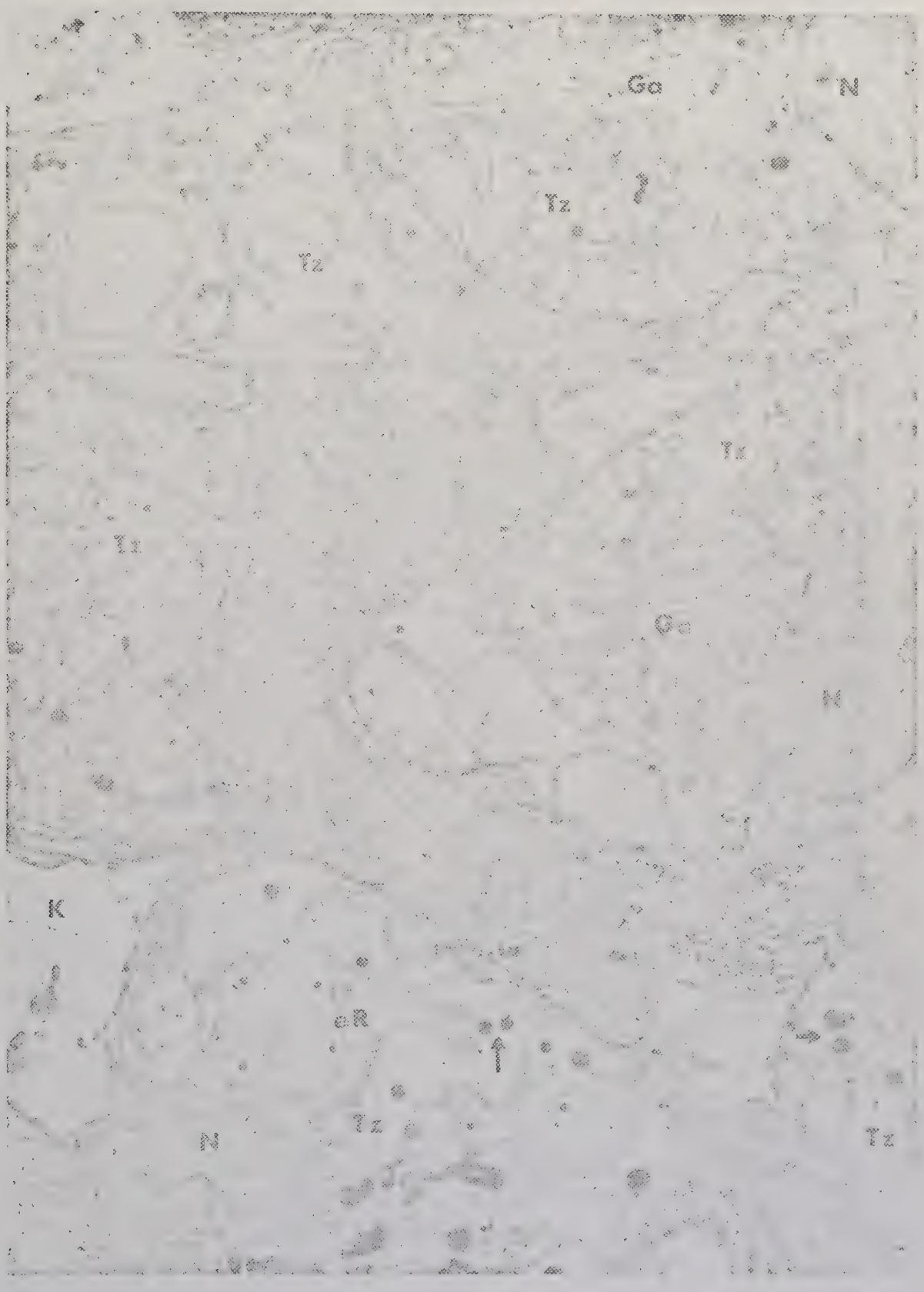


Abb. 55: 30 Tage nach Thyreoidektomie

Starke Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums mit elektronendichten runden Einschlüssen (↑).

Vergr.: 6 600 : 1

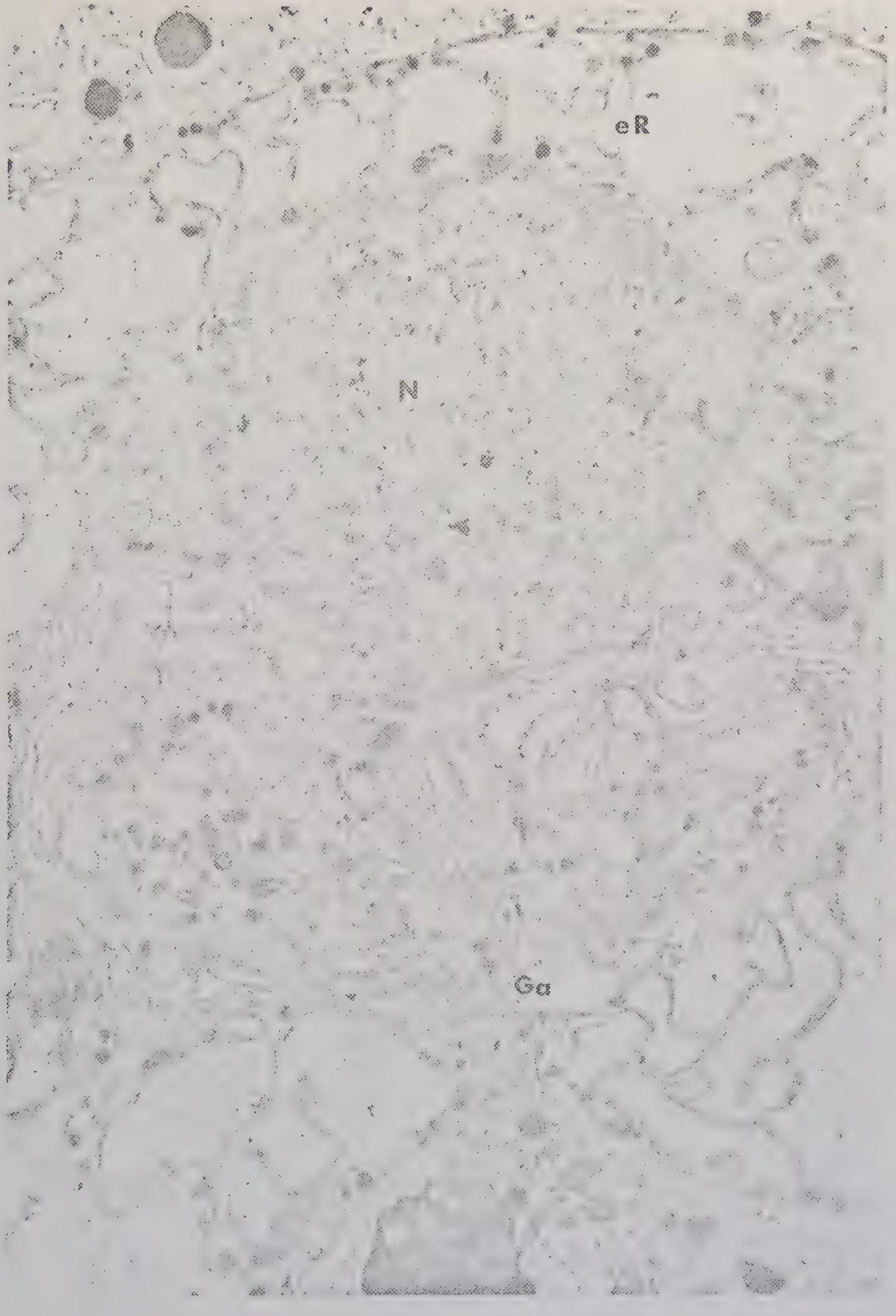


Abb. 56: 30 Tage nach Thyreoidektomie
Stark ausgeprägter Golgiapparat.

Vergr.: 14 800 : 1

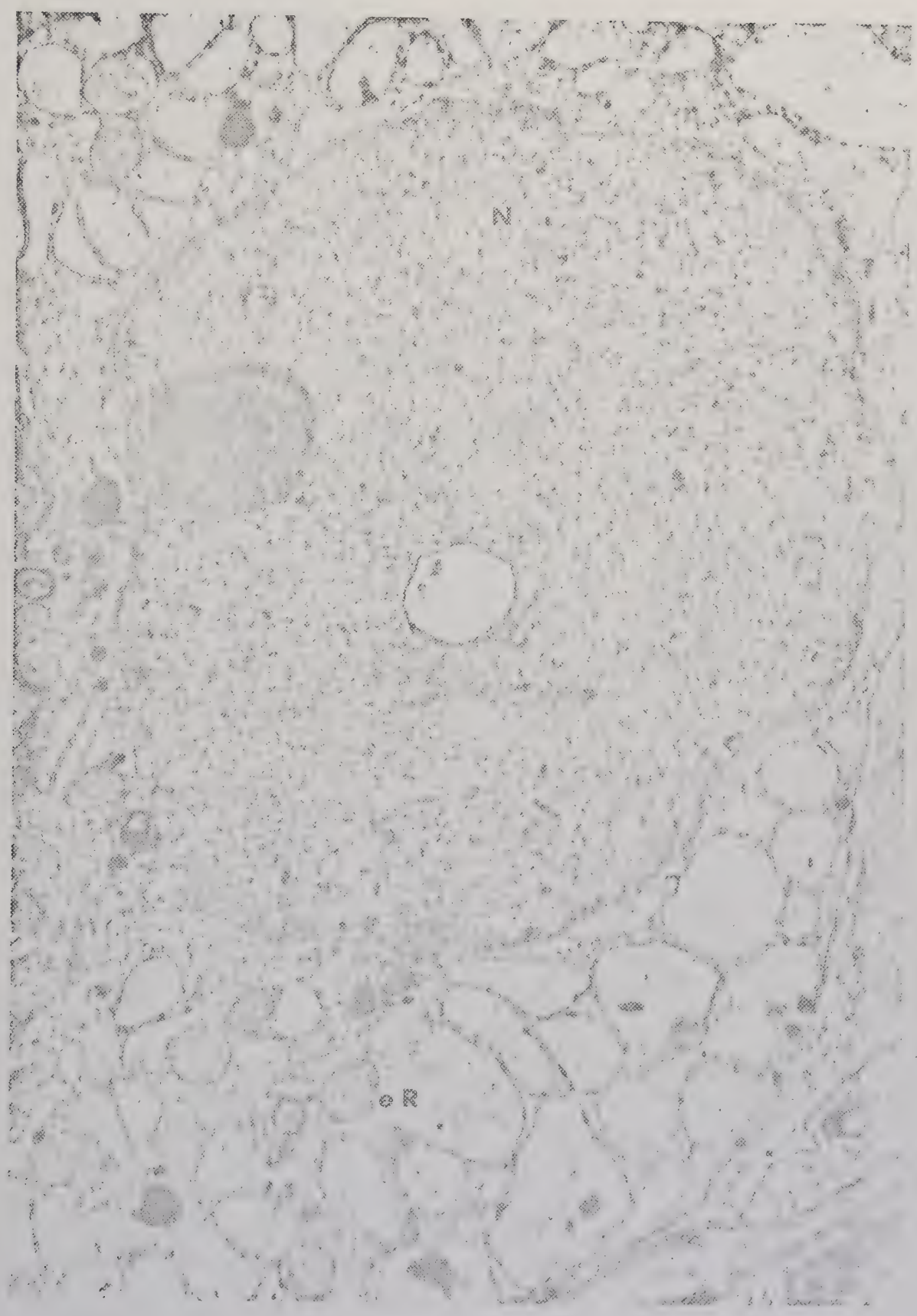


Abb. 57: 30 Tage nach Thyreoidektomie
"Lochkern" Vergr.: 16 000 : 1

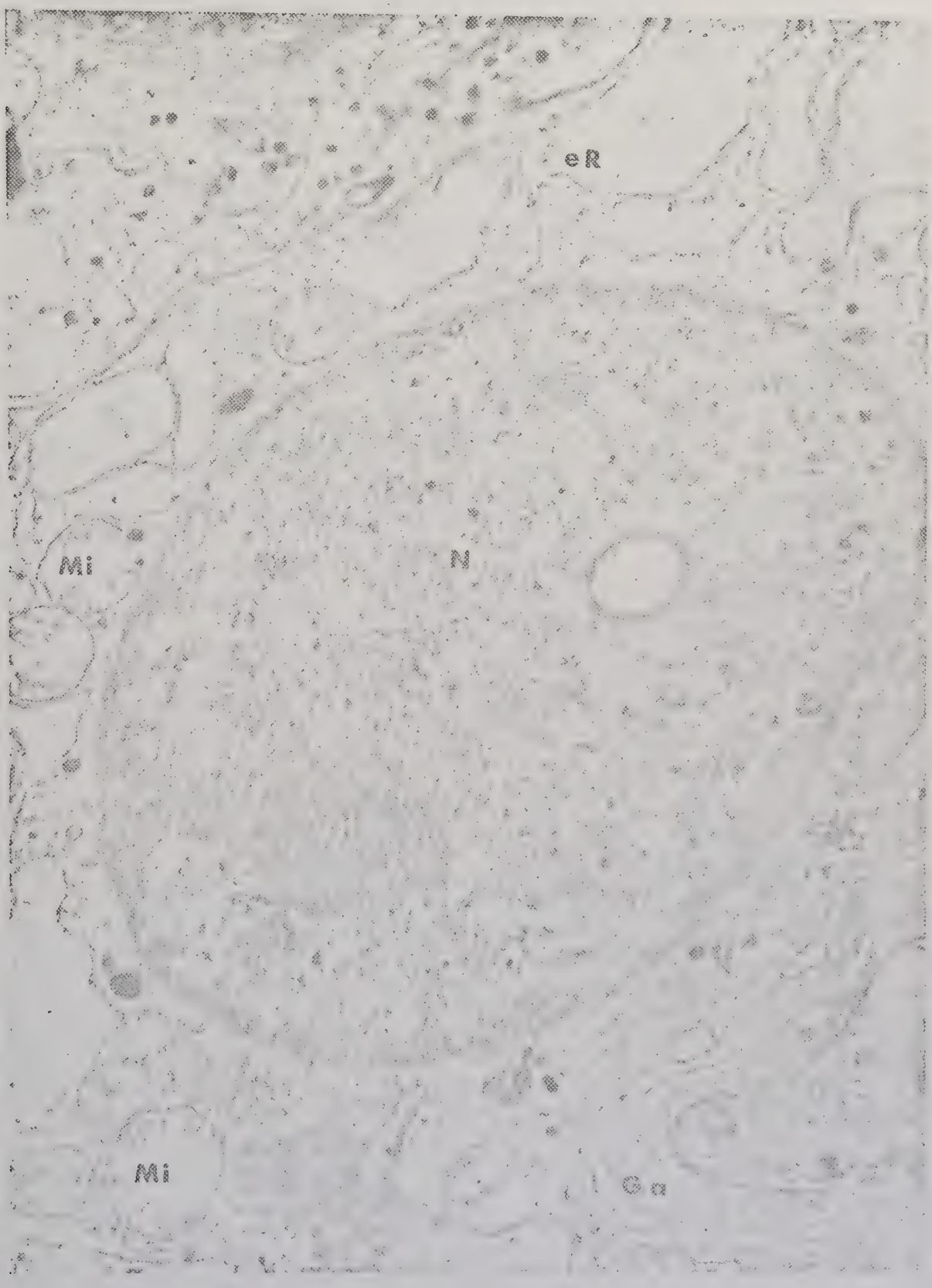


Abb. 58: 30 Tage nach Thyreoidektomie

Radiär gestellte Cristae mitochondriales einer Thyreoidektomiezelle mit Lochkern.

Vergr.: 23 200 : 1

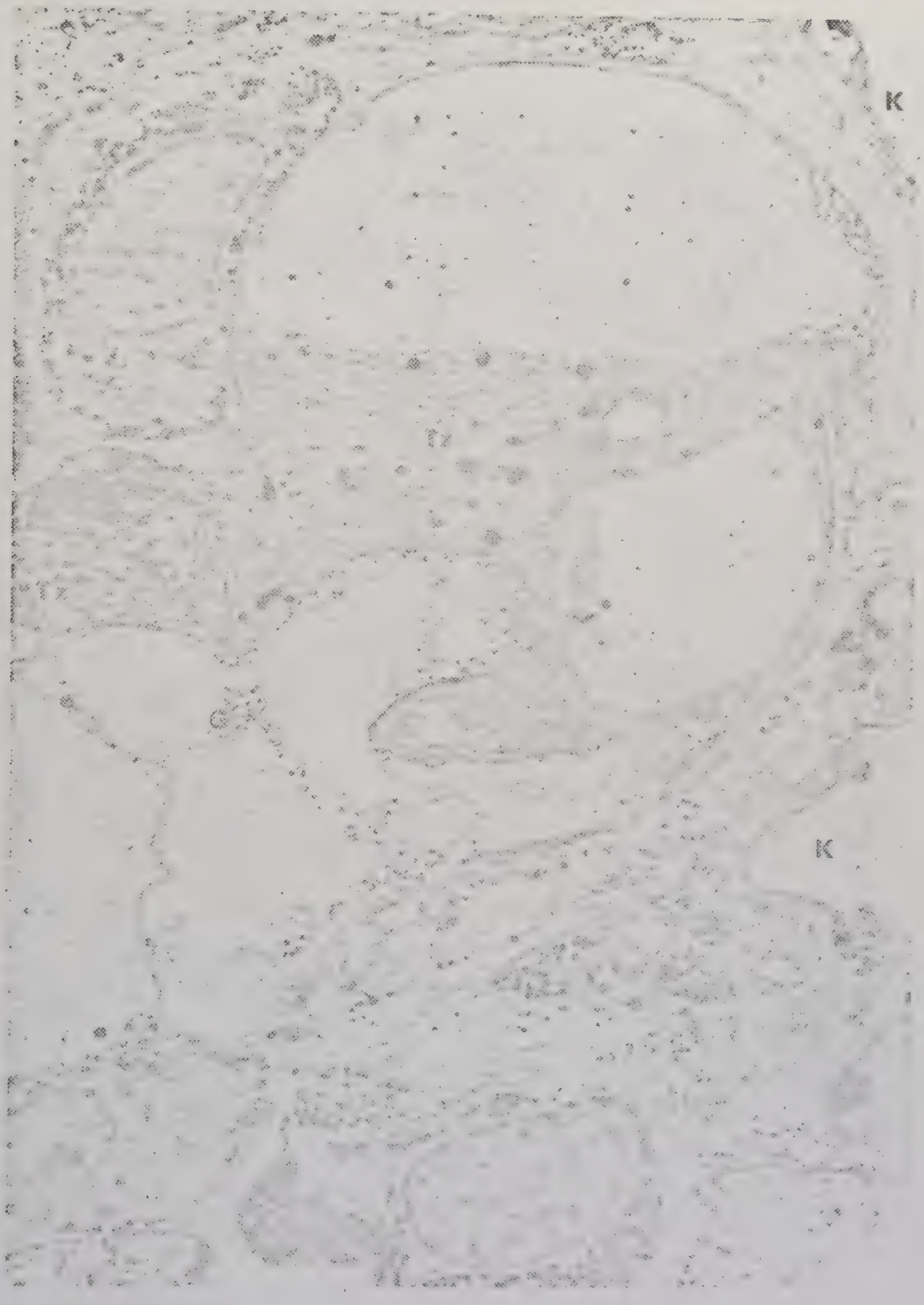


Abb. 59: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Unförmig geblähte Zellen. Schmale Zytoplasmabrükken enthalten einige winzige Granula.

Vergr.: 6 600 : 1

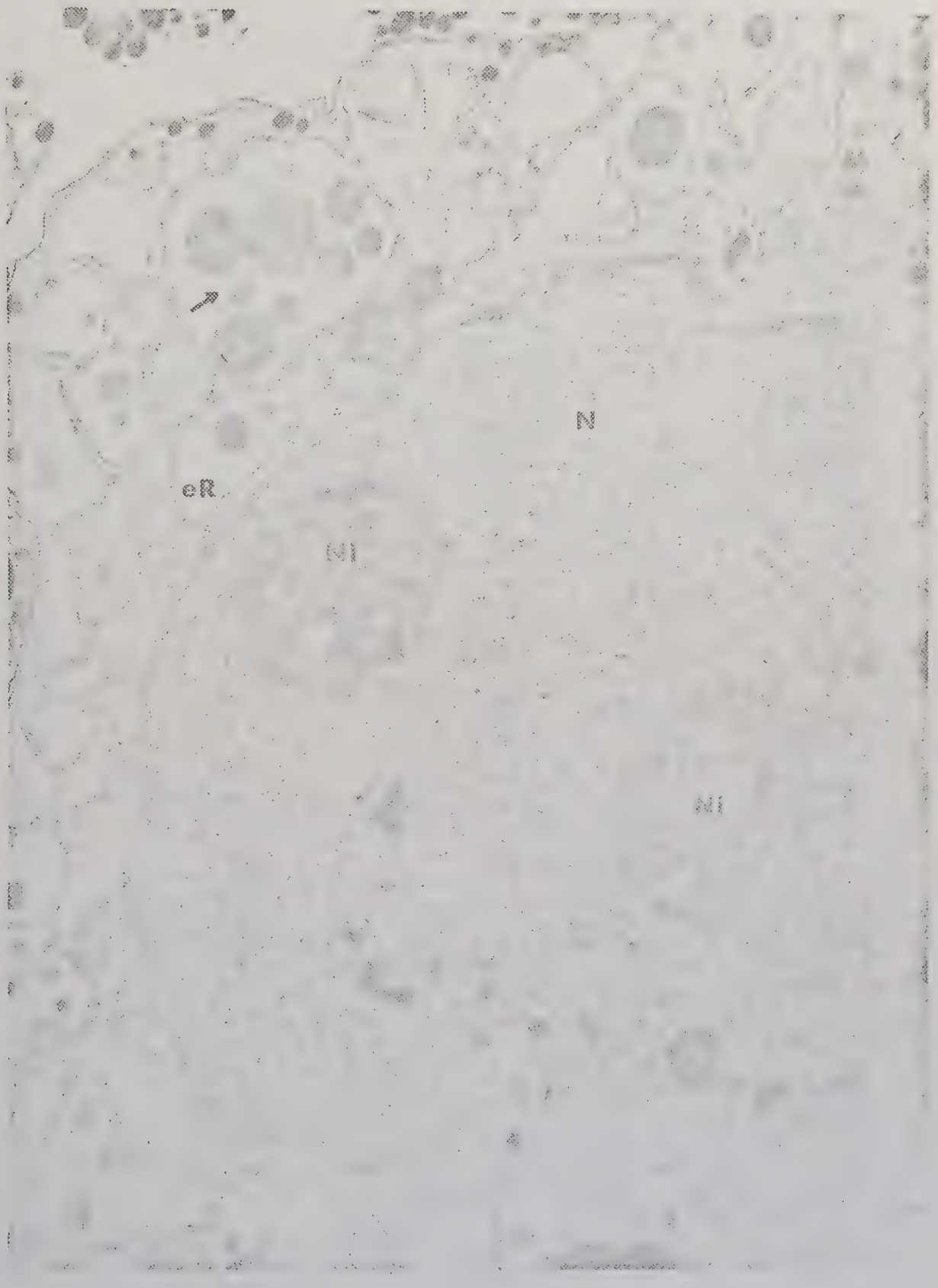


Abb. 60: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Kern mit zwei Nucleoli, Einschlüsse in den Waben des endoplasmatischen Retikulums (↟).

Vergr.: 26 000 : 1

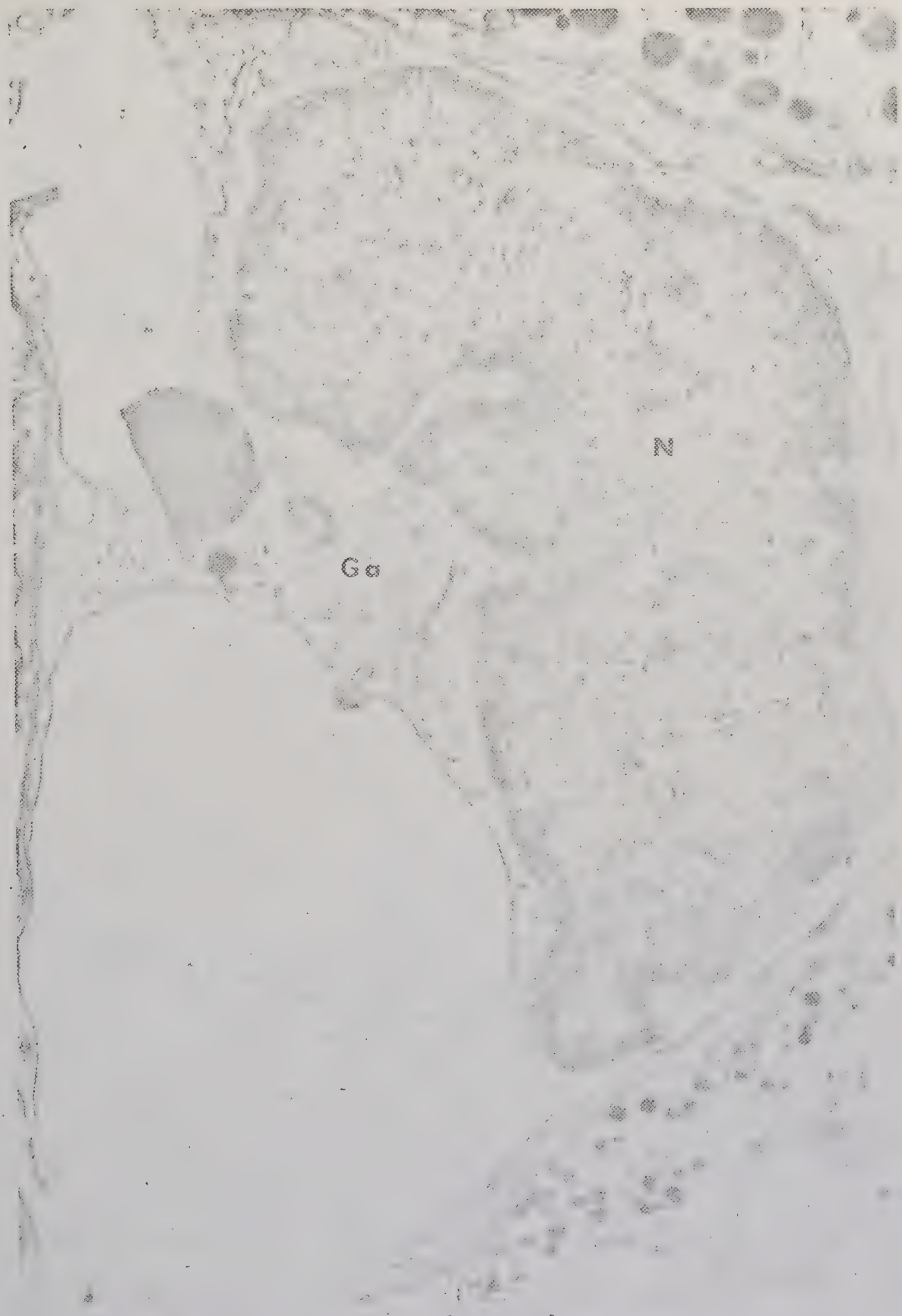


Abb. 61: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Nierenförmiger Kern, randständige Massierung des Chromatins.

Vergr.: 18 000 : 1

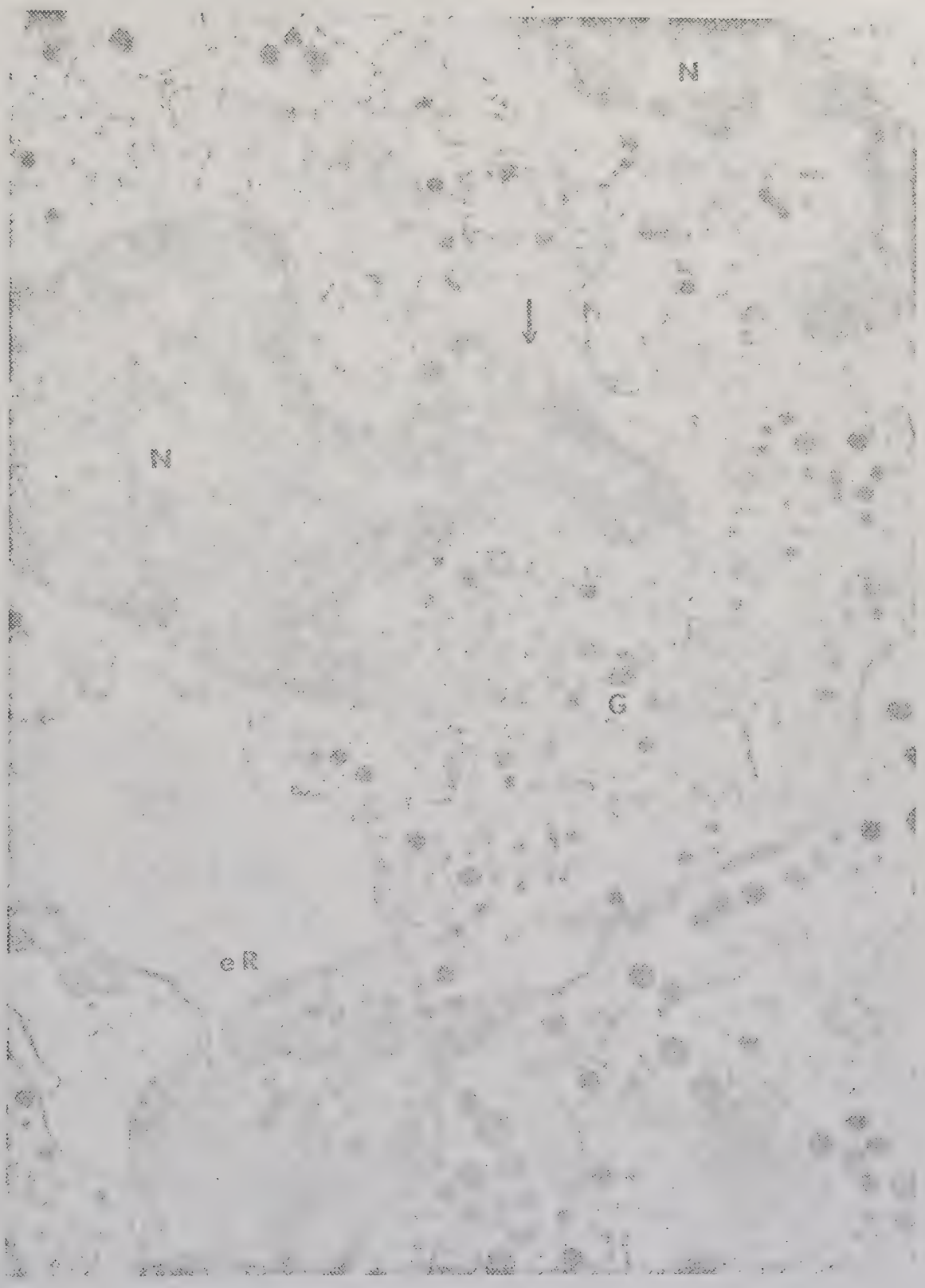


Abb. 62: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Binukleäre Zelle. Unscharfe Kernbegrenzung. Fleckförmige Aufhellung des Chromatins an der Kernperipherie (↑).

Vergr.: 18 200 : 1

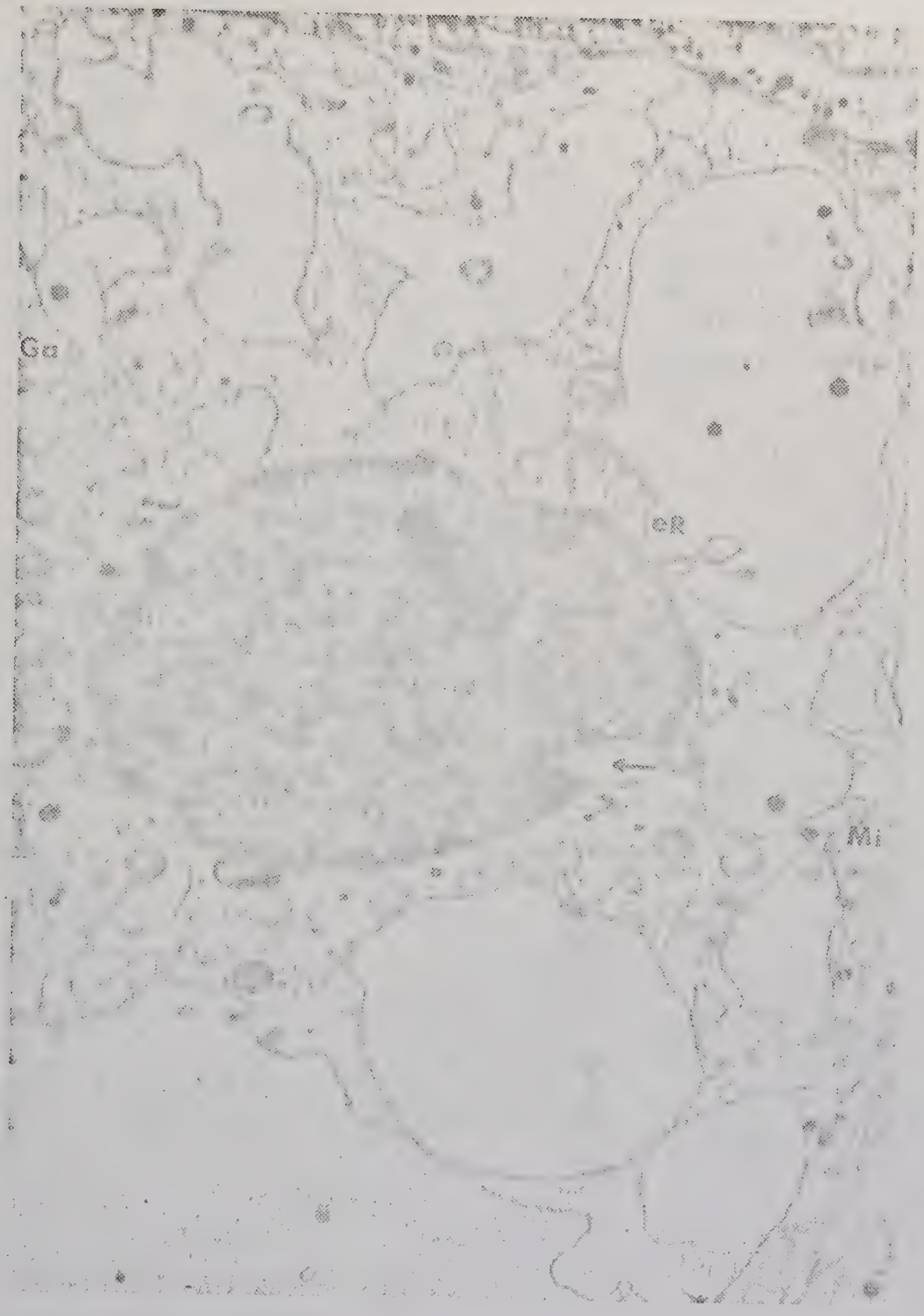


Abb. 63: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Einkerbung des Kerns (↑), Vakuolisation des endoplasmatischen Retikulums.

Vergr.: 12 000 : 1

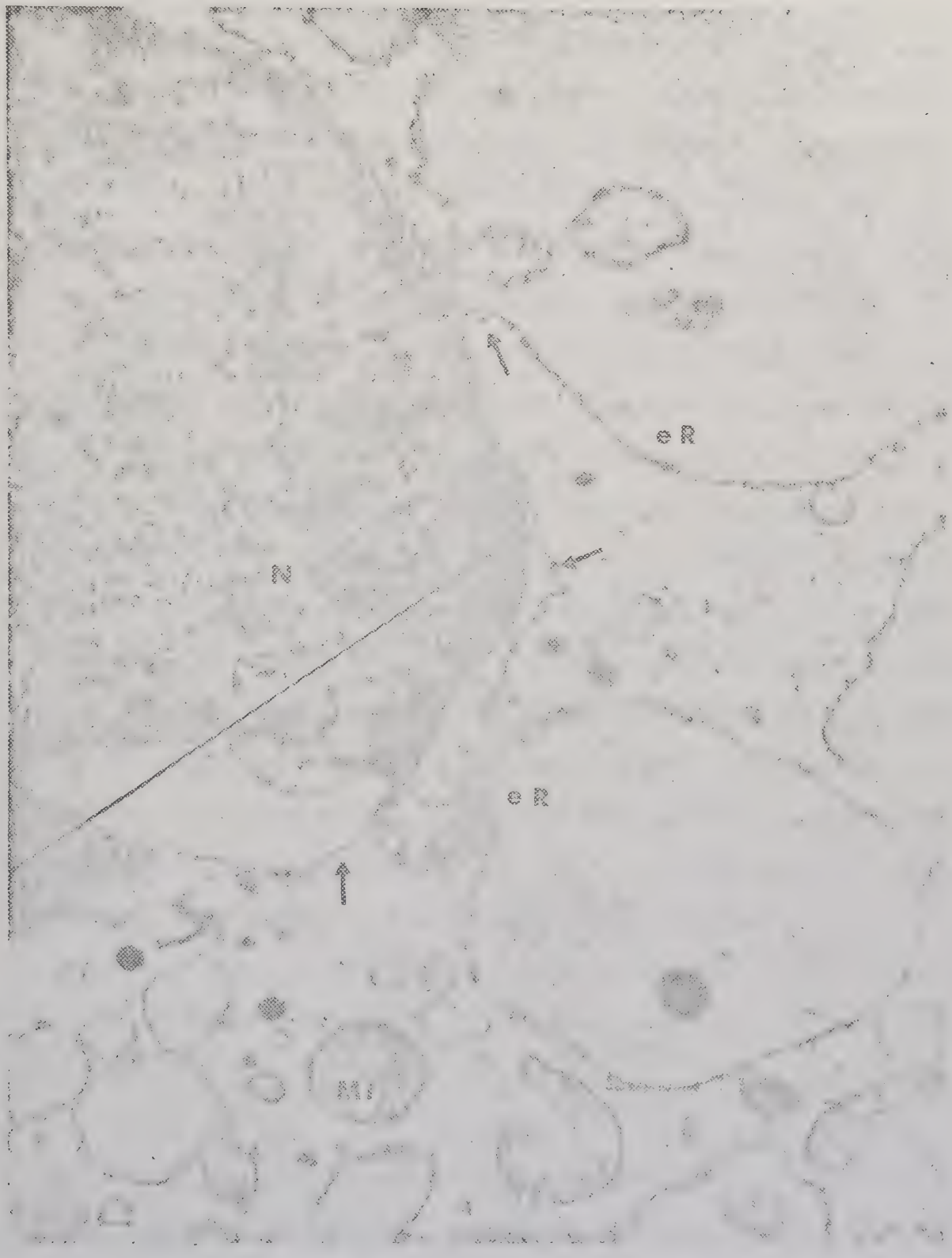


Abb. 64: 50 Tage nach Thyreoidektomie

Gleiche Zelle wie Abb. 63. Äußere Lamelle der Kernmembran beteiligt sich an der Vakuolisation des endoplasmatischen Retikulums (↑). Die bezeichnete Schnittebene würde die untere Hälfte des Kerns als Lochkern erscheinen lassen (vgl. Abb. 57).

Vergr.: 44 400 : 1

C. Gonadektomie (Abb. 65 - 81)

Im normalen Zellbild des HVL fallen öfters Zellen von runder bis ovaler Form auf mit zystischer Ausweitung ihres ribosomenarmen endoplasmatischen Retikulums. Das dazwischenliegende Zytoplasma ist zu schmalen Säumen zusammengedrängt, die spezifische Granula in unterschiedlicher Verteilung tragen. Ihre Elektronendichte und ihr Durchmesser sind wechselnd (vgl. Abb. 5 u. 65). Die Mitochondrien besitzen eine relativ dunkle Matrix. Auf einigen Schnitten erweisen sie sich als längliche schmale Stäbchen (Abb. 65). Die Golgifelder bevorzugen zirkuläre Anordnung und kernnahe Lage (Abb. 65). Insgesamt verleihen alle diese Strukturen, wabenförmiges endoplasmatisches Retikulum, granulatragende Zytoplasmasäume, dunkle Mitochondrien, diesen Zellen im elektronenmikroskopischen Bild einen auffallenden Hell-Dunkelkontrast. Überdies liegen diese Zellen bevorzugt in Kapillarnähe (Abb. 65). Ihr Vorkommen ist nicht geschlechtsspezifisch, sondern sie finden sich in gleicher Weise im HVL weiblicher und männlicher Tiere (vgl. Abb. 5 u. 65). Sie reagieren auf Gonadektomie, ohne sich von ihrem beschriebenen Grundtyp so weit zu entfernen, daß sie diesem nicht mehr zugeordnet werden könnten. Im HVL thyreoidektomierter Tiere unterliegen sie keinen Veränderungen.

Merkliche Veränderungen zeigen sich zuerst 5 Tage nach Gonadektomie am endoplasmatischen Retikulum. Es weitet sich aus und bezieht dabei die äußere Lamelle der Kernmembran mit ein (Abb. 66). Die rundliche Form des Kerns und des Zelleibes bleibt erhalten. Die Menge der Granula erscheint in manchen Zellen ver-

mindert (Abb. 67). Die Golgivesikel weiten sich aus. Sie sind in zirkulärer Form angeordnet. Ihre Matrix ist transparenter als die der Zisternen des endoplasmatischen Retikulums, das von einem feinkörnigen Material ausgefüllt ist. Im Zentrum des Golgiapparates liegen dichtgedrängt Mikrovesikel und kleine Granula (Abb. 68).

Der Granulagehalt der Zellen ist 15 Tage nach Gonadektomie unterschiedlich. Er scheint weiter abzunehmen. Die Zahl endoplasmatischer Vesikel nimmt zu. Die Vesikel des Golgiapparates ordnen sich in mehreren parallelen Reihen an (Abb. 69). Der HVL ovarektomierter Tiere bietet dasselbe Bild. Auch hier zeigen die Gonadektomiezellen eine enge topographische Beziehung zu Gefäßen. Die für das endoplasmatische Retikulum, den Golgiapparat und Granulaverteilung beim HVL männlicher Tiere (Abb. 69) erhobenen Befunde gelten in gleicher Weise (Abb. 70, 71, 72). Die Vesikel des endoplasmatischen Retikulums nehmen gegen die Zellperipherie hin an Größe zu; manche scheinen zu größeren Einheiten zu konfluieren (Abb. 73). Die Granula zeigen bei stärkerer Vergrößerung Hüllmembranen und geringe Elektronendichte. Manche lassen einen dunkleren Kern erkennen (Abb. 74).

30 Tage nach Gonadektomie ist der Befund gegenüber dem HVL männlicher und weiblicher "15-Tagekastraten" unverändert. In manchen Zellen scheinen die Vesikel des endoplasmatischen Retikulums durch Zerreißen ihrer Trennwände zu konfluieren (Abb. 75). Eine stärkere Vergrößerung zeigt, daß die Membranen des endoplasmatischen Retikulums sich berühren und verschmelzen können. Nach Auflösung der Membranen an den Kontaktstellen würden sich

dann großvolumigere Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums ergeben. Die Granula sind nicht mehr deutlich zu erkennen. Teilweise erhaltene Reste der Hüllmembran sind vereinzelt zu sehen (Abb. 76).

50 Tage nach Gonadektomie erscheint der Granulabesatz der Zellen wieder dichter. Im Zytoplasma der Gonadektomiezellen treten zusätzlich riesige Vakuolen auf. Dadurch wird das restliche Zytoplasma samt kleineren Vesikel des endoplasmatischen Retikulums, Mitochondrien und Granula an den Rand gedrängt (Abb. 77). Zwischen diesen riesigen Vakuolen und kleinen Vesikel des endoplasmatischen Retikulums finden sich häufig Zwischenstadien (Abb. 78). Wiederum läßt sich im Verhalten der Zellen kein Geschlechtsunterschied feststellen (vgl. Abb. 77 u. 79). Die Golgifelder behalten ihre kreisförmige Anordnung, wobei sie durch einen zentralen Fortsatz gekammert erscheinen. In ihrem Bereich sind die Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums geringer. In dem vom Golgifeld eingeschlossenen Zytoplasma finden sich Anhäufungen von Granula (Abb. 80, 81a). Die Membranen des endoplasmatischen Retikulums und des Golgiapparates können sich direkt, ohne Zwischenschaltung von Zytoplasma berühren (Abb. 81b).

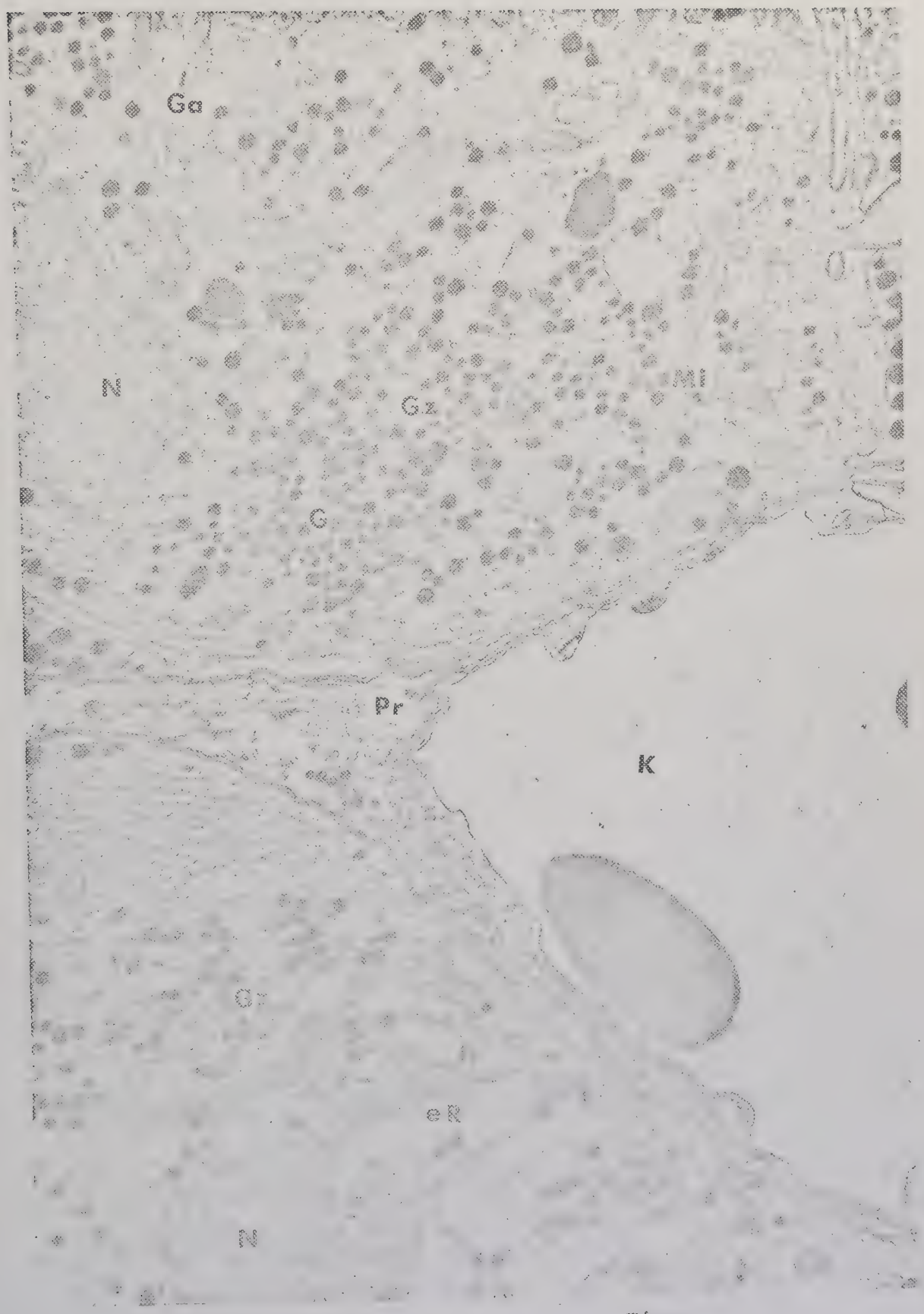


Abb. 65: Normalhypophyse männliches Tier

Grundtyp der Gonadotropen im Normal-HVL

Vergr.: 12 000 : 1

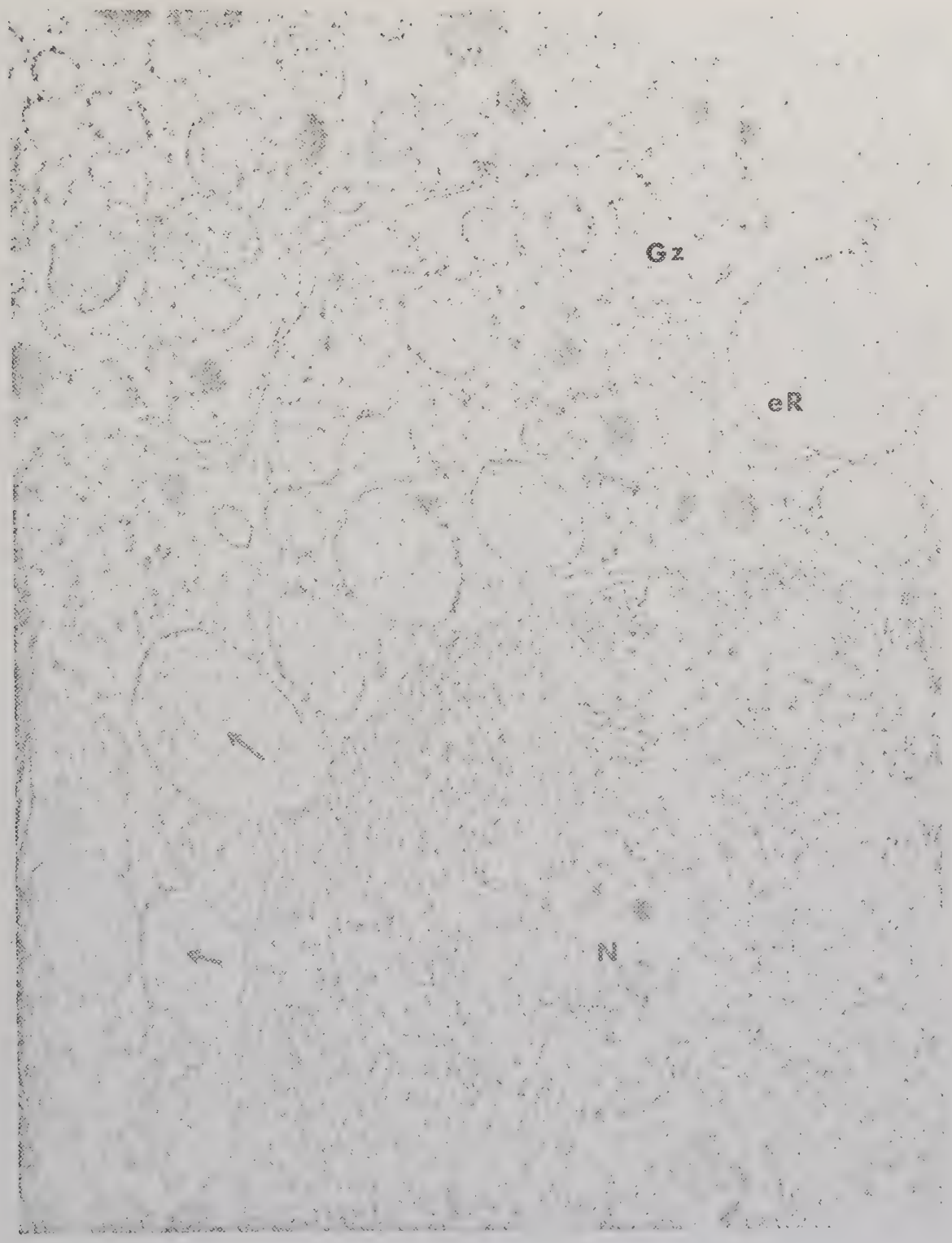


Abb. 66: 5 Tage nach Kastration männliches Tier
Übergang des perinukleären Raumes in Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums (↟).
Vergr.: 37 800 : 1

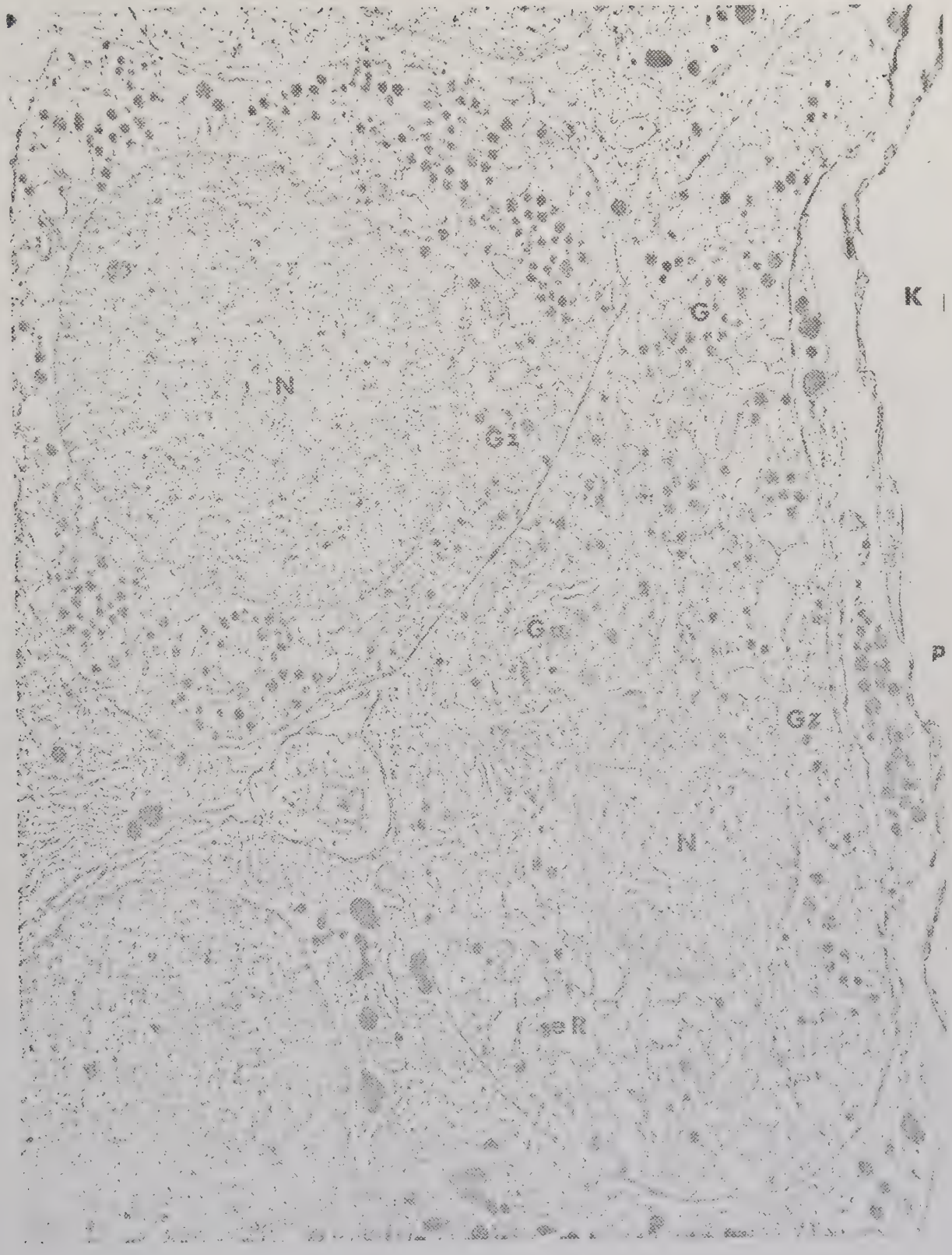


Abb. 67: 5 Tage nach Kastration weibliches Tier

Kapillarnahe Gonadektomiezellen, unterschiedlich granuliert. Endothel von Poren durchsetzt.

Vergr.: 12 500 : 1

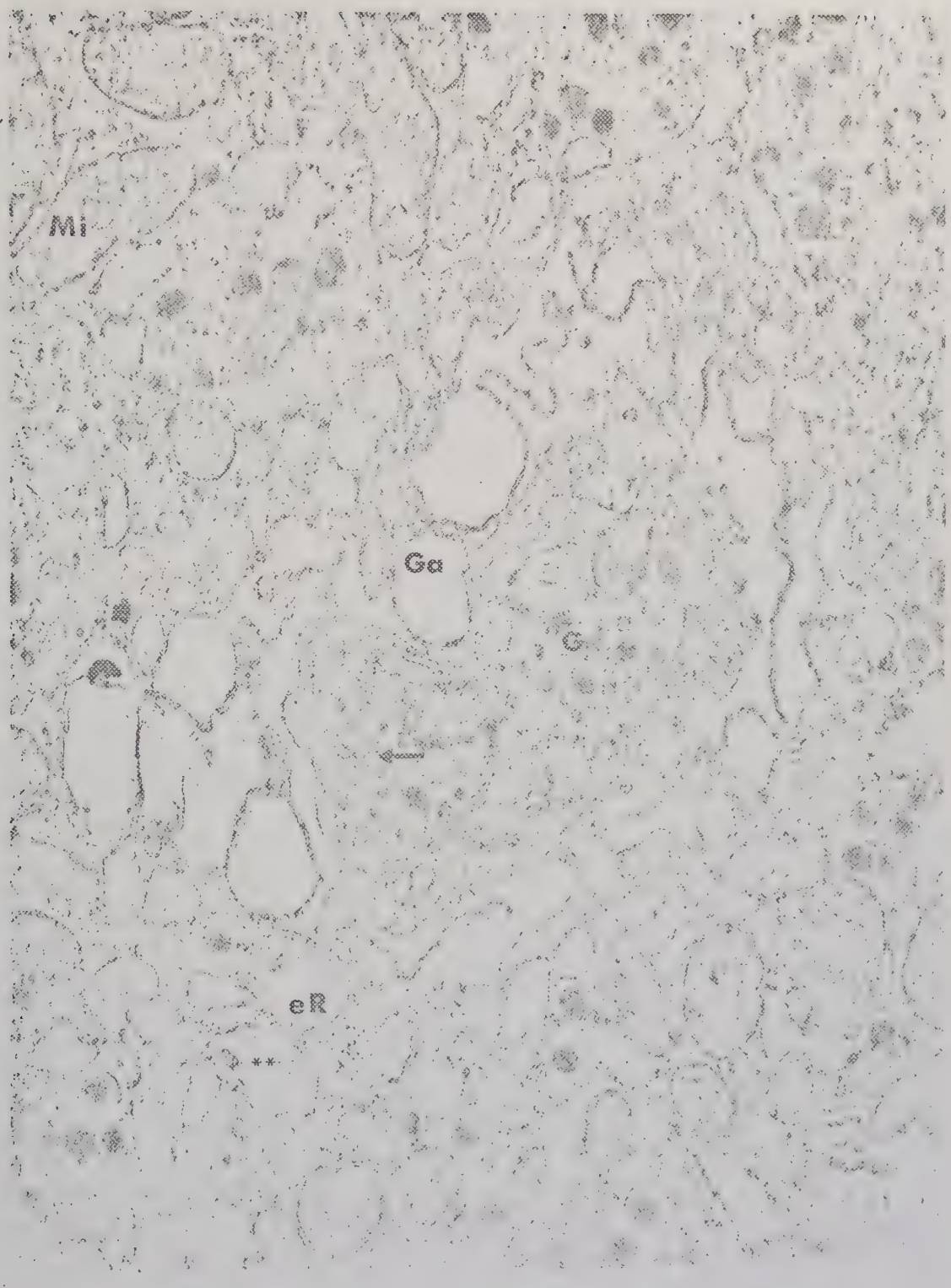


Abb. 68: 5 Tage nach Kastration weibliches Tier

Im Zentrum des Golgifeldes Mikrovesikel (↑) und Granula. Erweiterte Golgivesikel mit heller Matrix, Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums mit dunkler Matrix.

Vergr.: 35 300 : 1

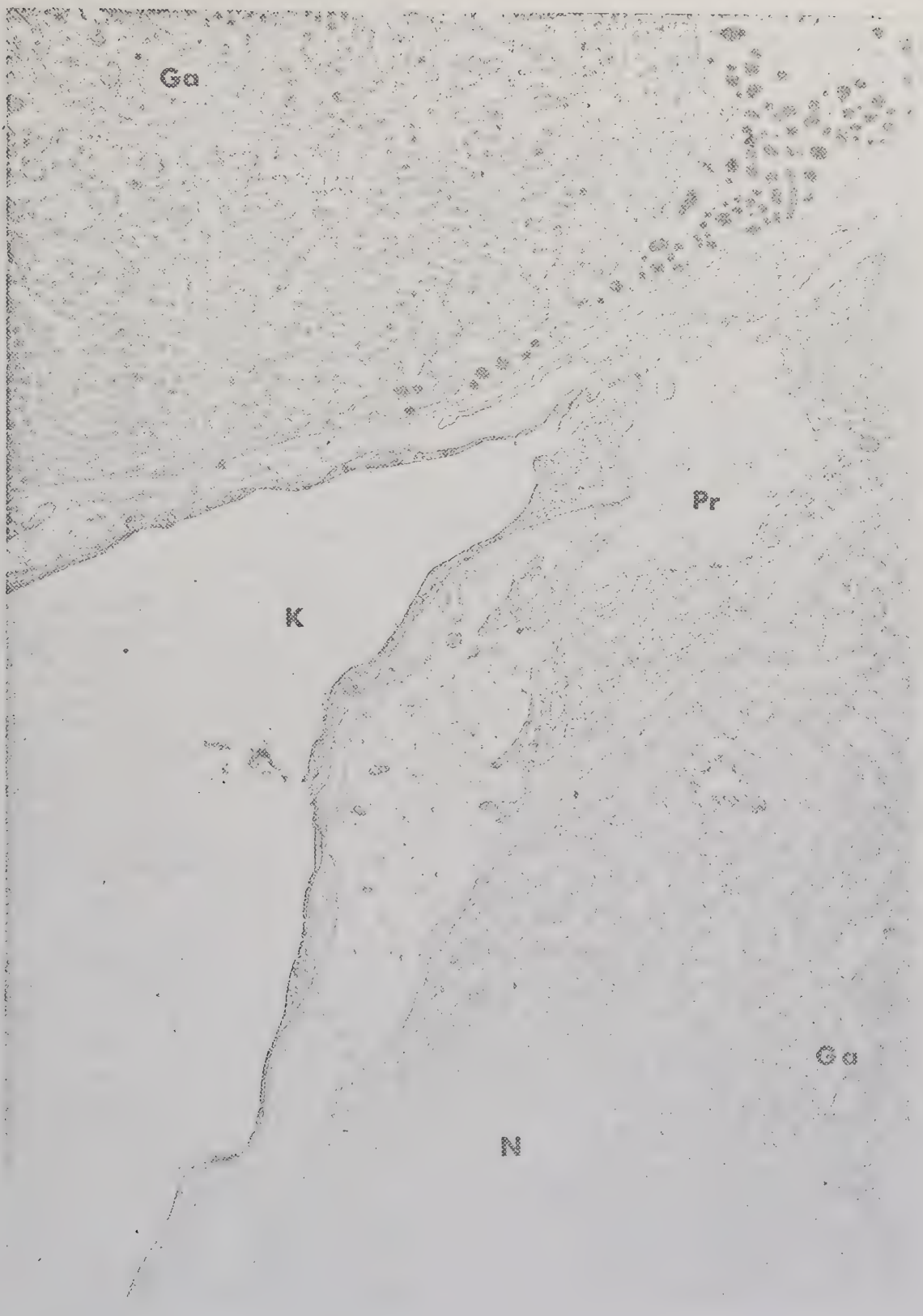


Abb. 69: 15 Tage nach Kastration männliches Tier

Unterschiedliche Granulierung zweier Gonadektomiezellen. Typische kapillarnahe Lage.

Vergr.: 10 250 : 1

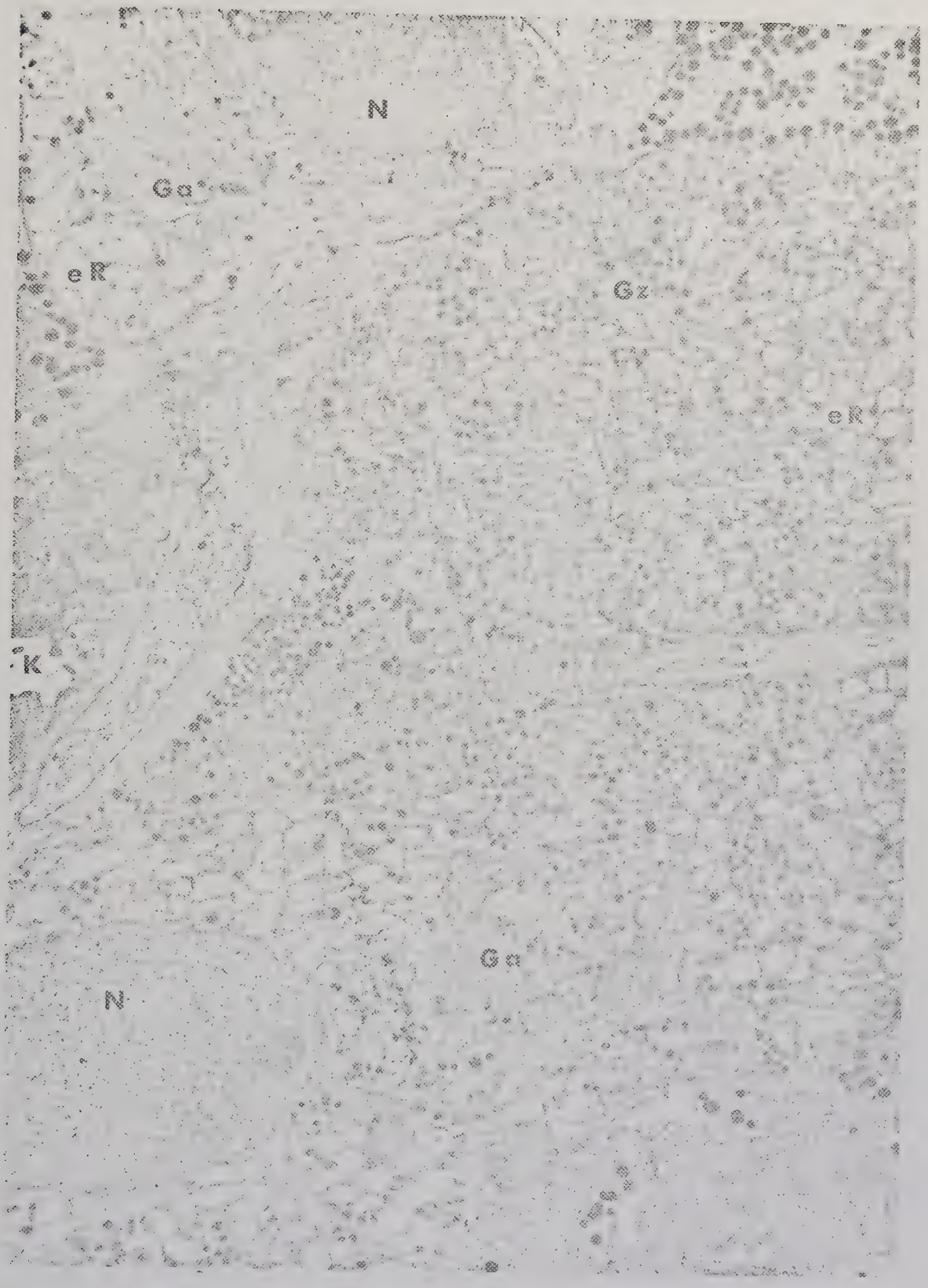


Abb. 70: 15 Tage nach Kastration weibliches Tier

Der HVL weiblicher Tiere verhält sich wie bei den männlichen Tieren; unregelmäßig geformte endoplasmatische Retikulum-Vakuolen. Kreisförmig angeordneter Golgiapparat.

Vergr.: 9 200 : 1

Abb. 71: 15 Tage nach Kastration männliches Tier

Zwei granulaarme Gonadektomiezellen an der Einmündung einer Kapillare in ein größeres erythrozytenhaltiges Gefäß.

Vergr.: 9 500 : 1

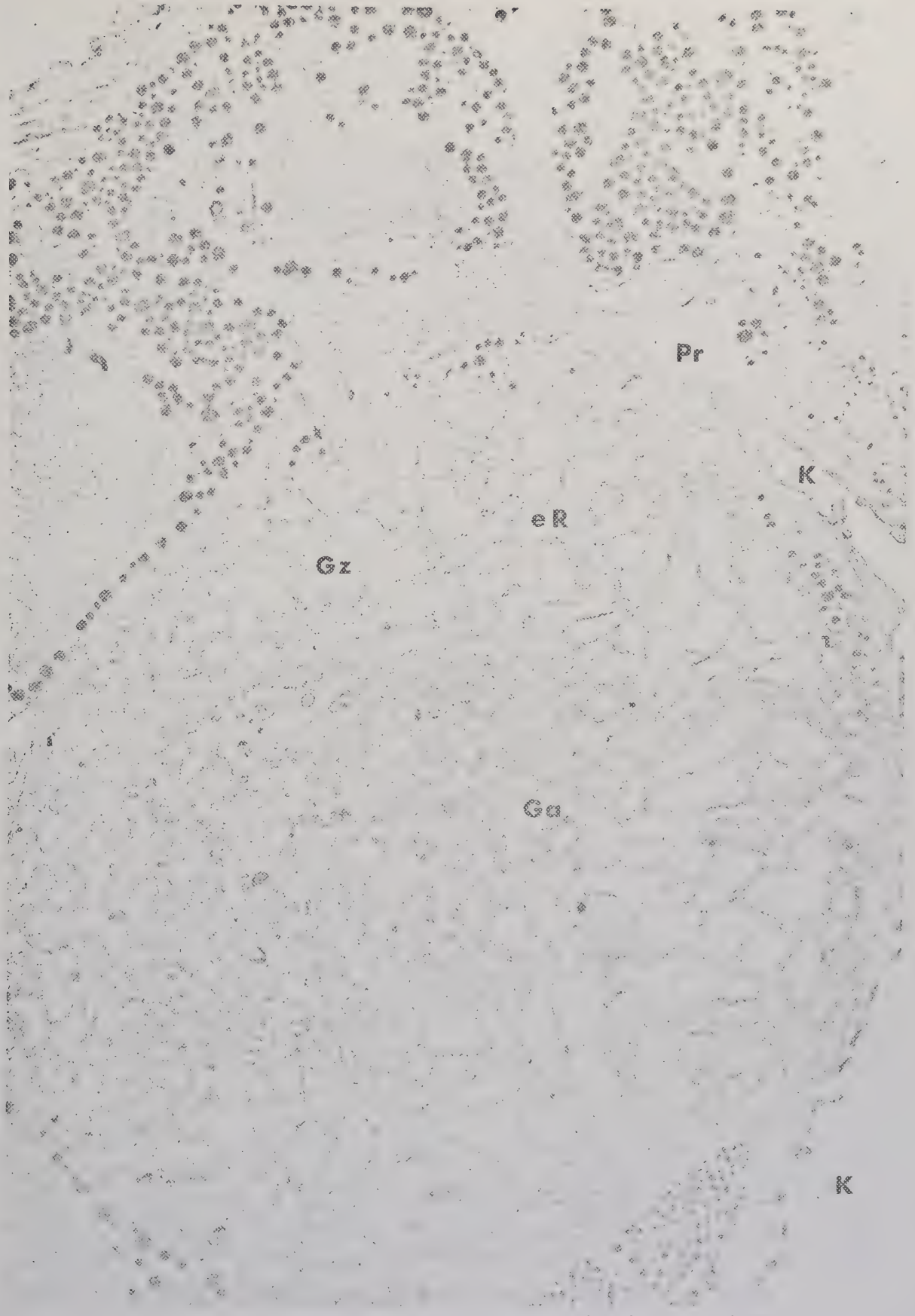


Abb. 72: 15 Tage nach Kastration weibliches Tier

Die Gonadektomiezelle erscheint gegenüber den anderen Parenchymzellen vergrößert, kreisförmiger Golgiapparat.

Vergr.: 10 000 : 1

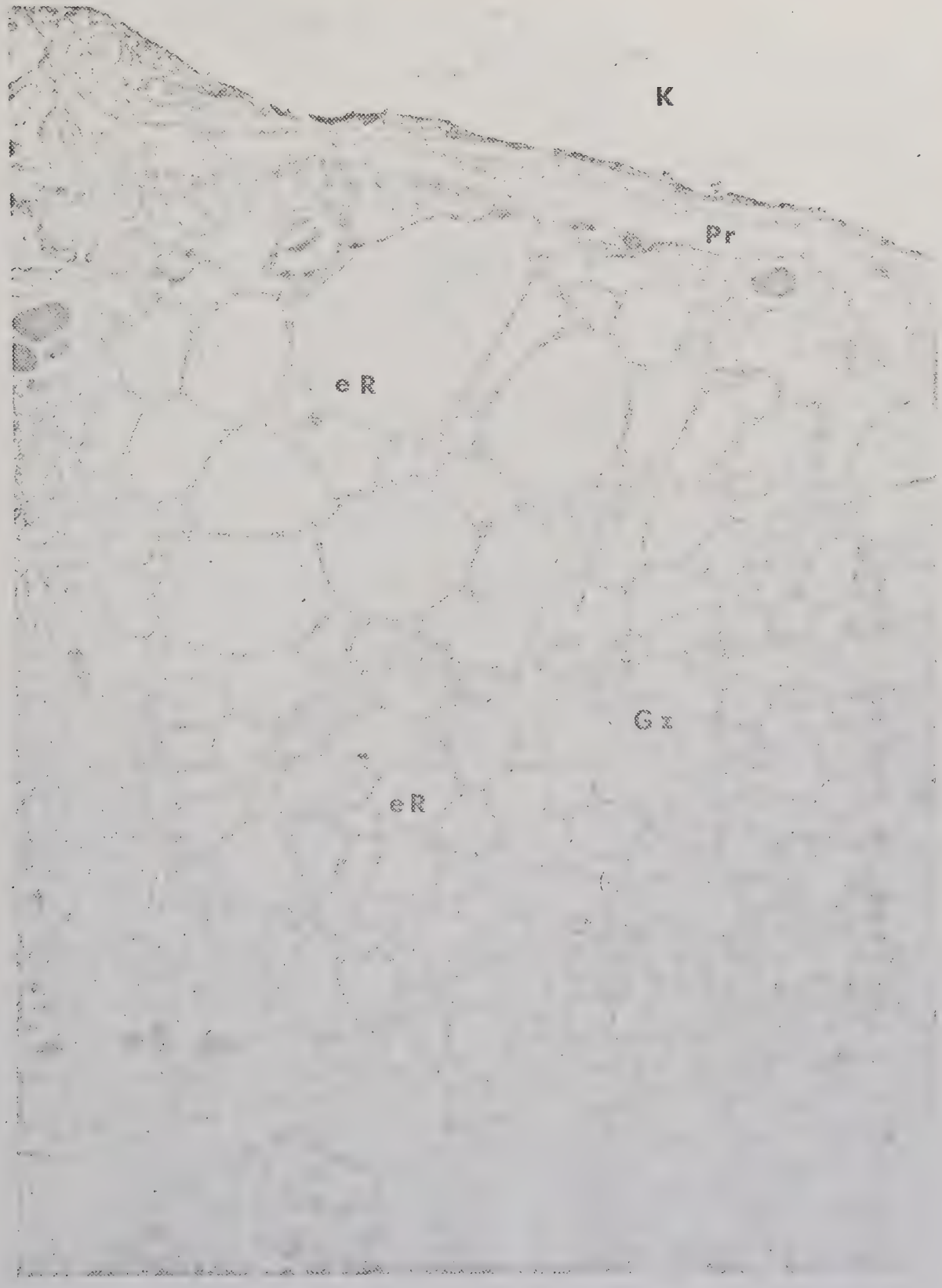


Abb. 73: 15 Tage nach Kastration männliches Tier
Ausweitung des endoplasmatischen Retikulums zur Zellperipherie hin.
Vergr.: 14 800 : 1

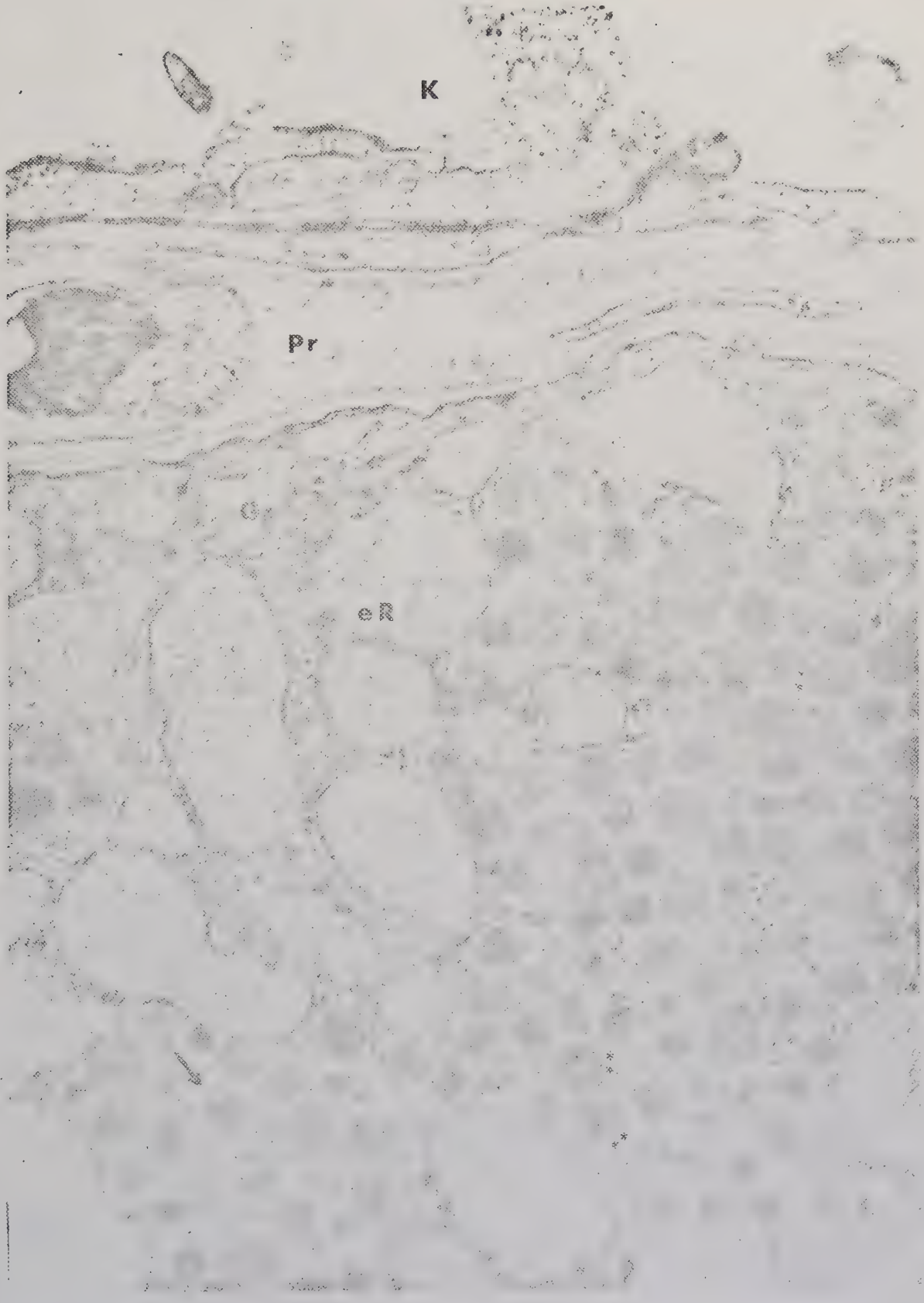


Abb. 74: 15 Tage nach Kastration weibliches Tier

Granula geringer Elektronendichte, manche zeigen einen dunkleren Kern (↑). Hüllmembranen sind oft abgehoben (**).

Vergr.: 48 000 : 1

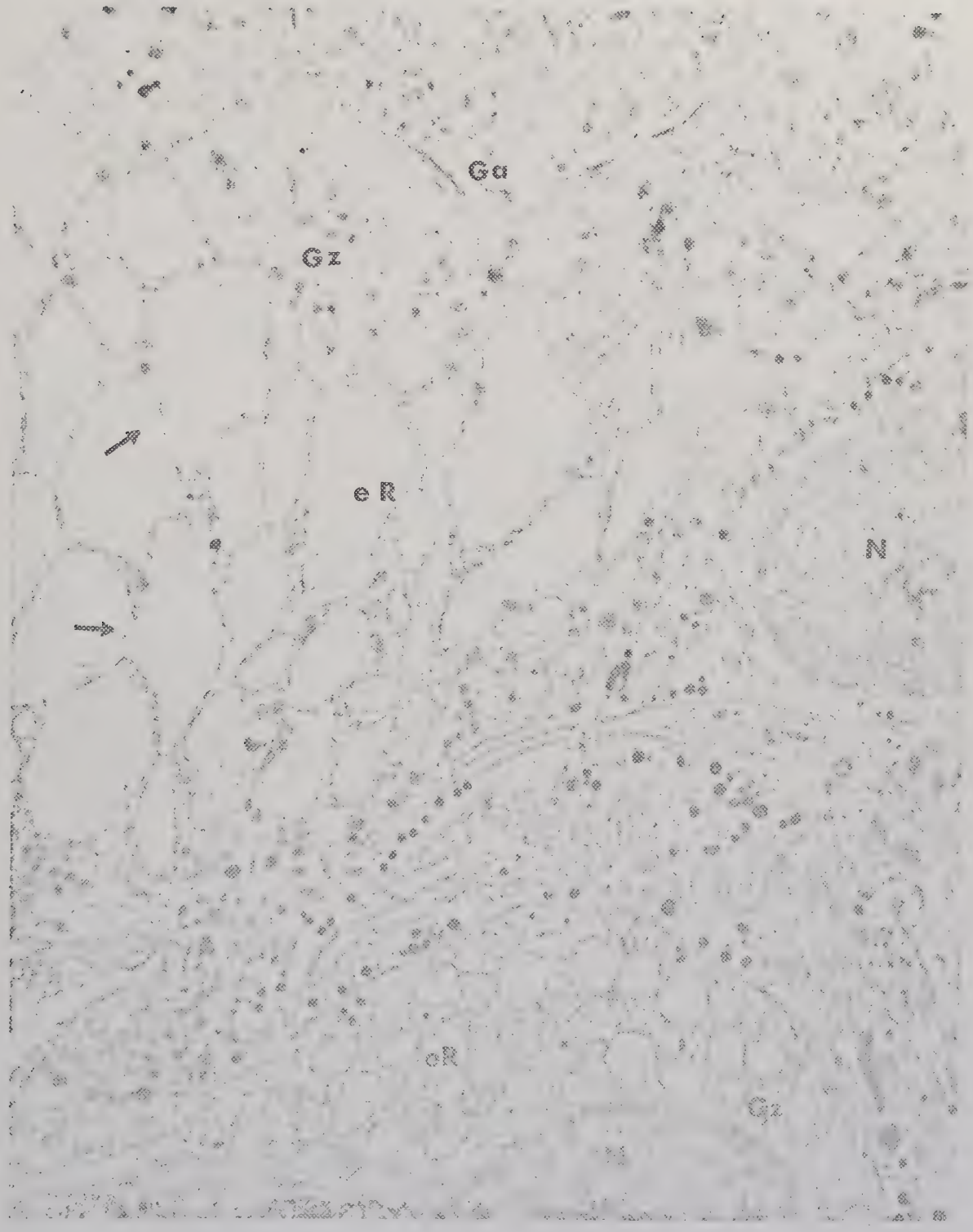


Abb. 75: 30 Tage nach Kastration weibliches Tier
Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums scheinen durch Zerreißen der Zytoplasmabrücken zu größeren zu konfluieren (↑).
Vergr.: 11 800 : 1

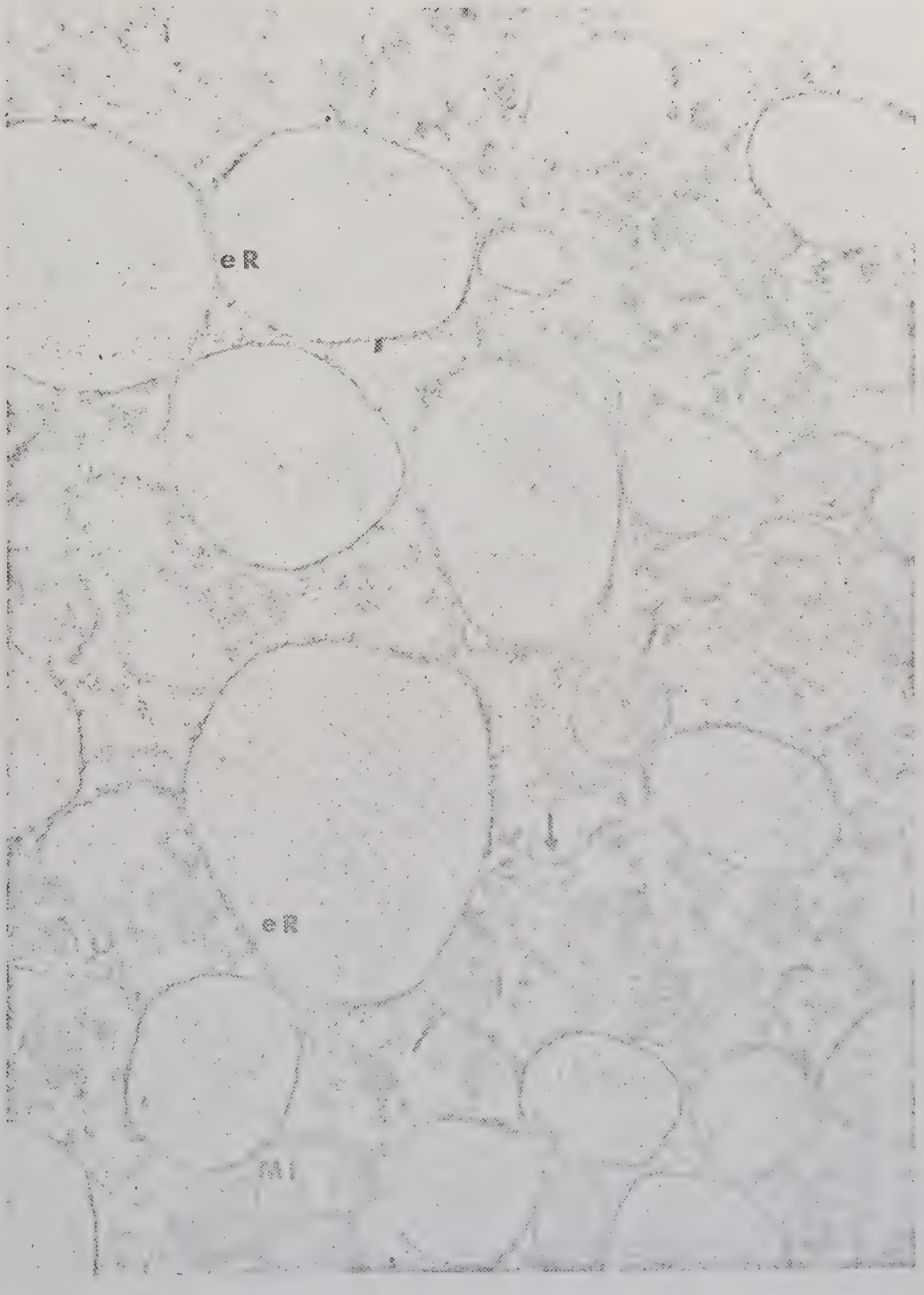


Abb. 76: 30 Tage nach Kastration männliches Tier

Erweiterte Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums. Granula kaum vorhanden. Teile der Hüllmembran noch erhalten (↑).

Vergr.: 48 000 : 1

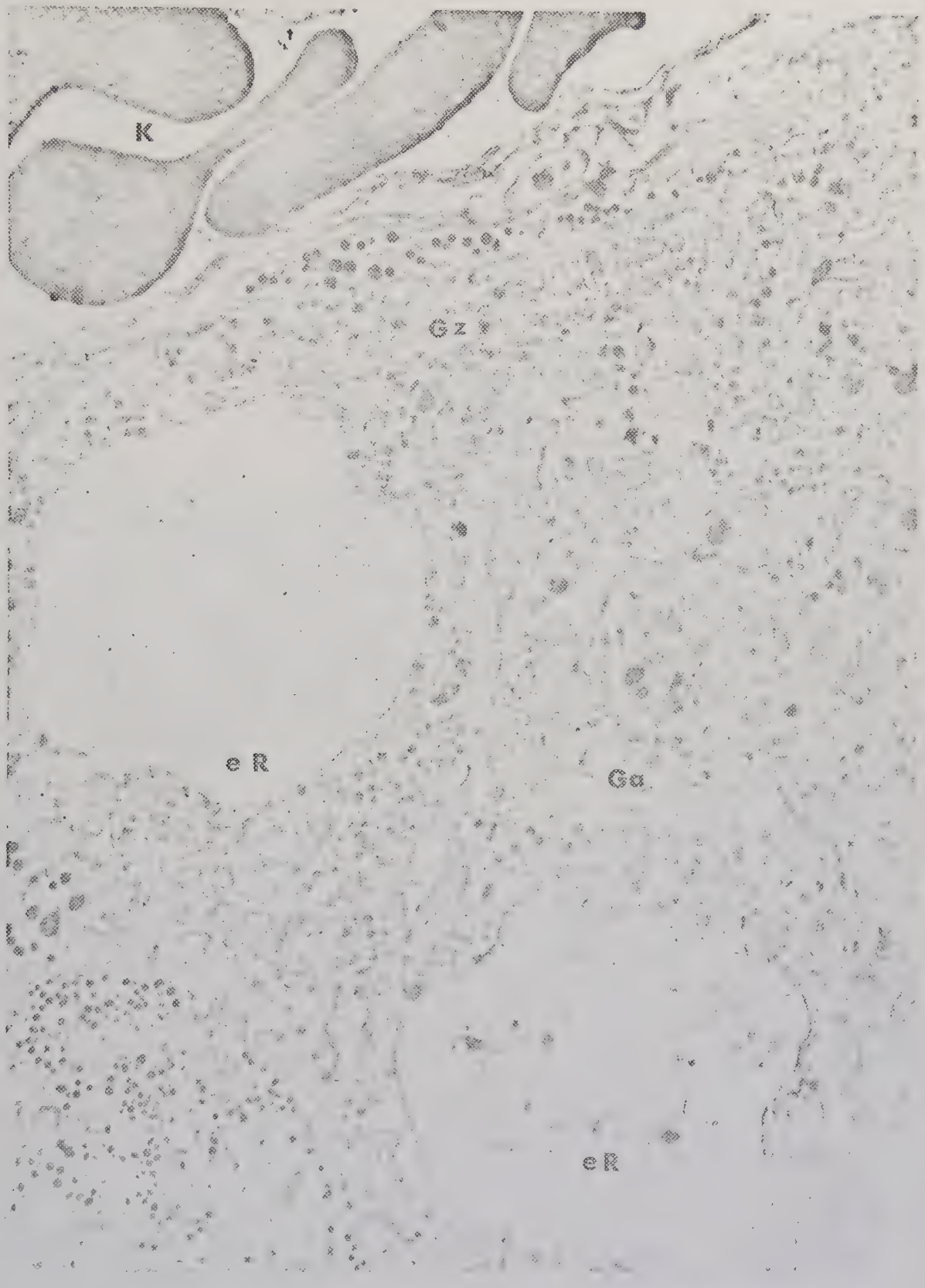


Abb. 77: 50 Tage nach Kastration männliches Tier
Große Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums.
Vergr.: 9 200 : 1

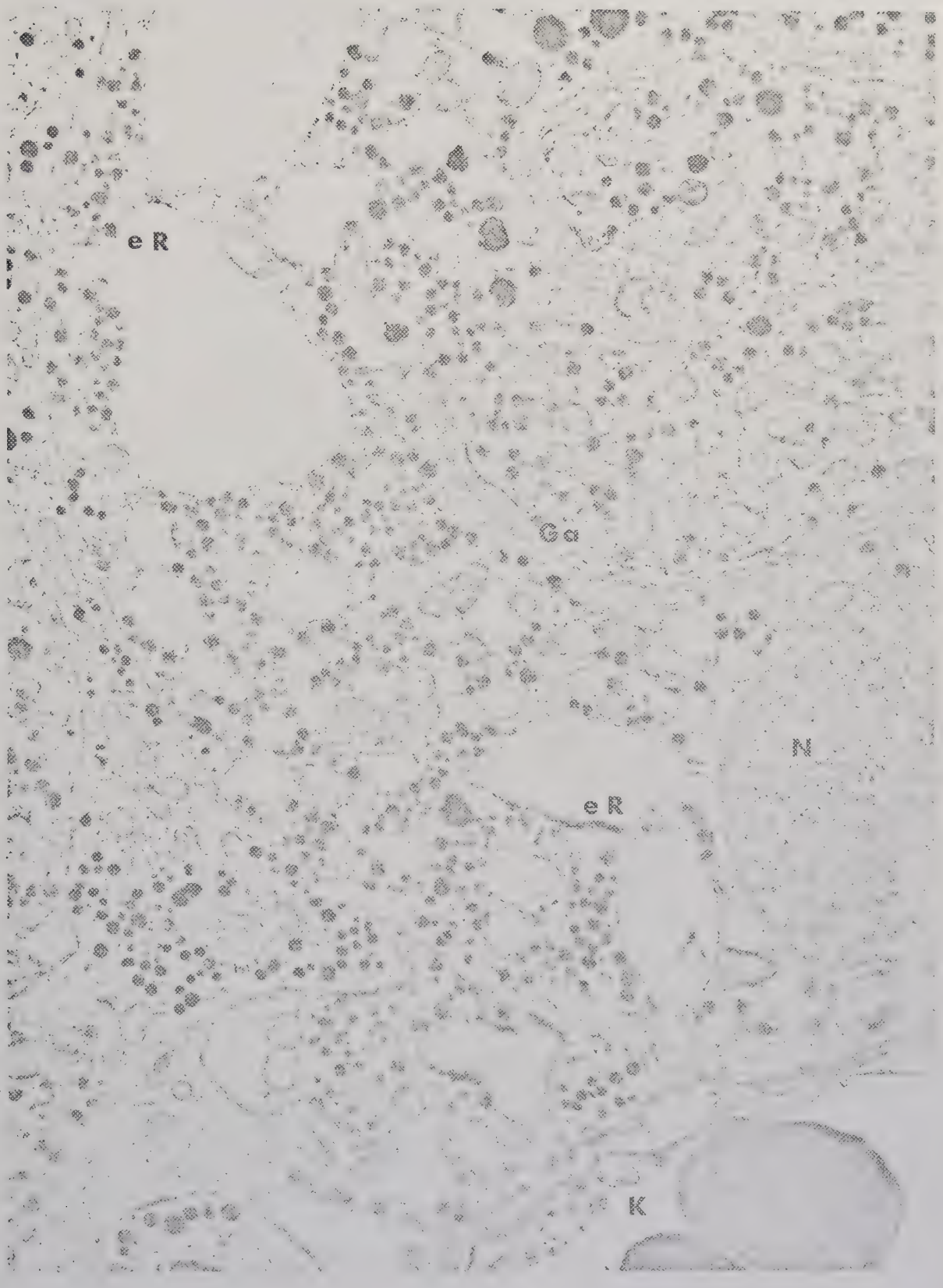


Abb. 78: 50 Tage nach Kastration männliches Tier

Übergänge des endoplasmatischen Retikulums von Vesikeln zu großen Vakuolen.

Vergr.: 12 300 : 1

Abb. 79: 50 Tage nach Kastration weibliches Tier
Kapillarnahe großvakuoläre Gonadektomiezelle, "Siegelringzelle".
Vergr.: 10 000 : 1

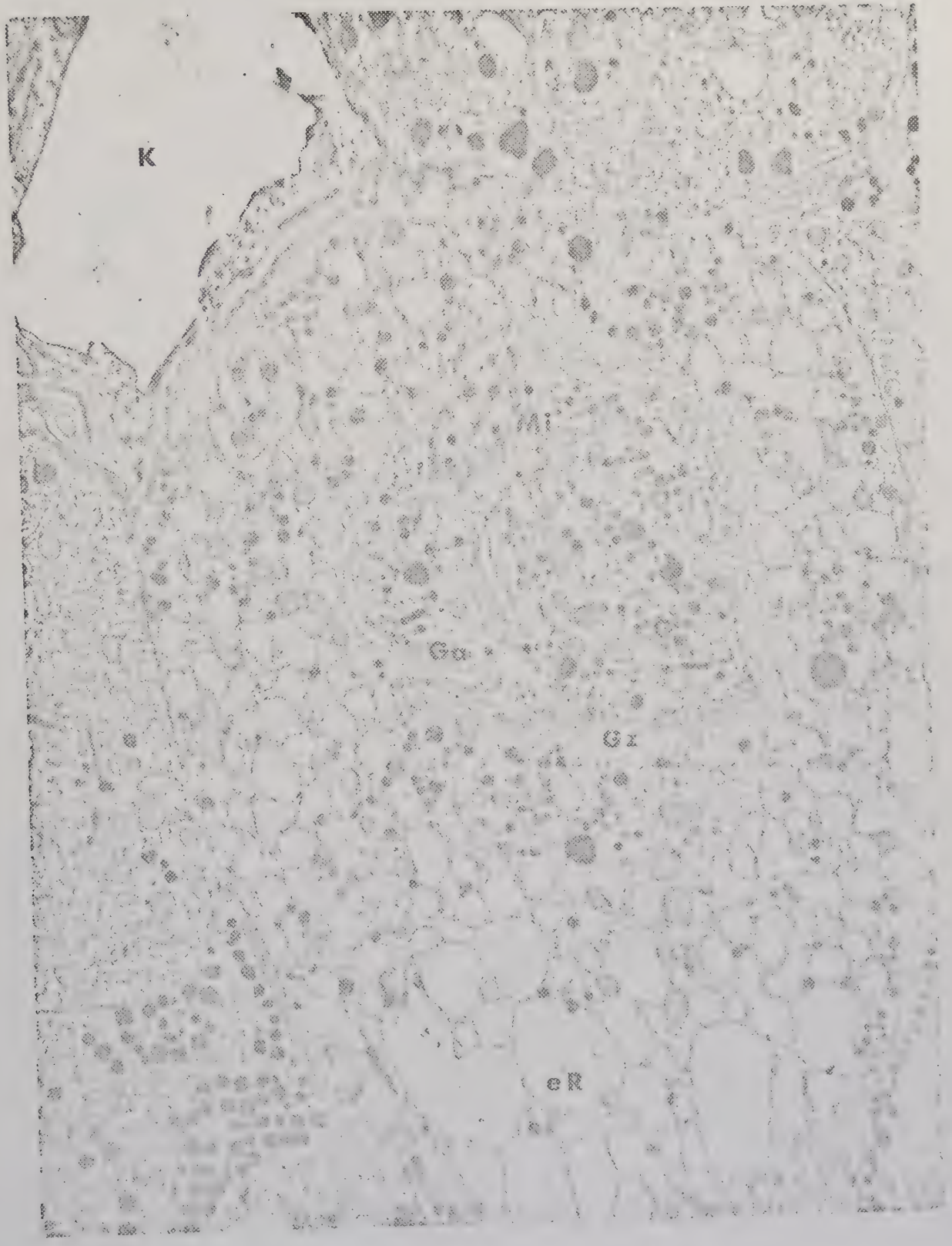


Abb. 80: 50 Tage nach Kastration weibliches Tier

Kreisförmig angeordneter Golgiapparat, zentral dichter Granula- und Mitochondrienbesatz.

Vergr.: 11 000 : 1

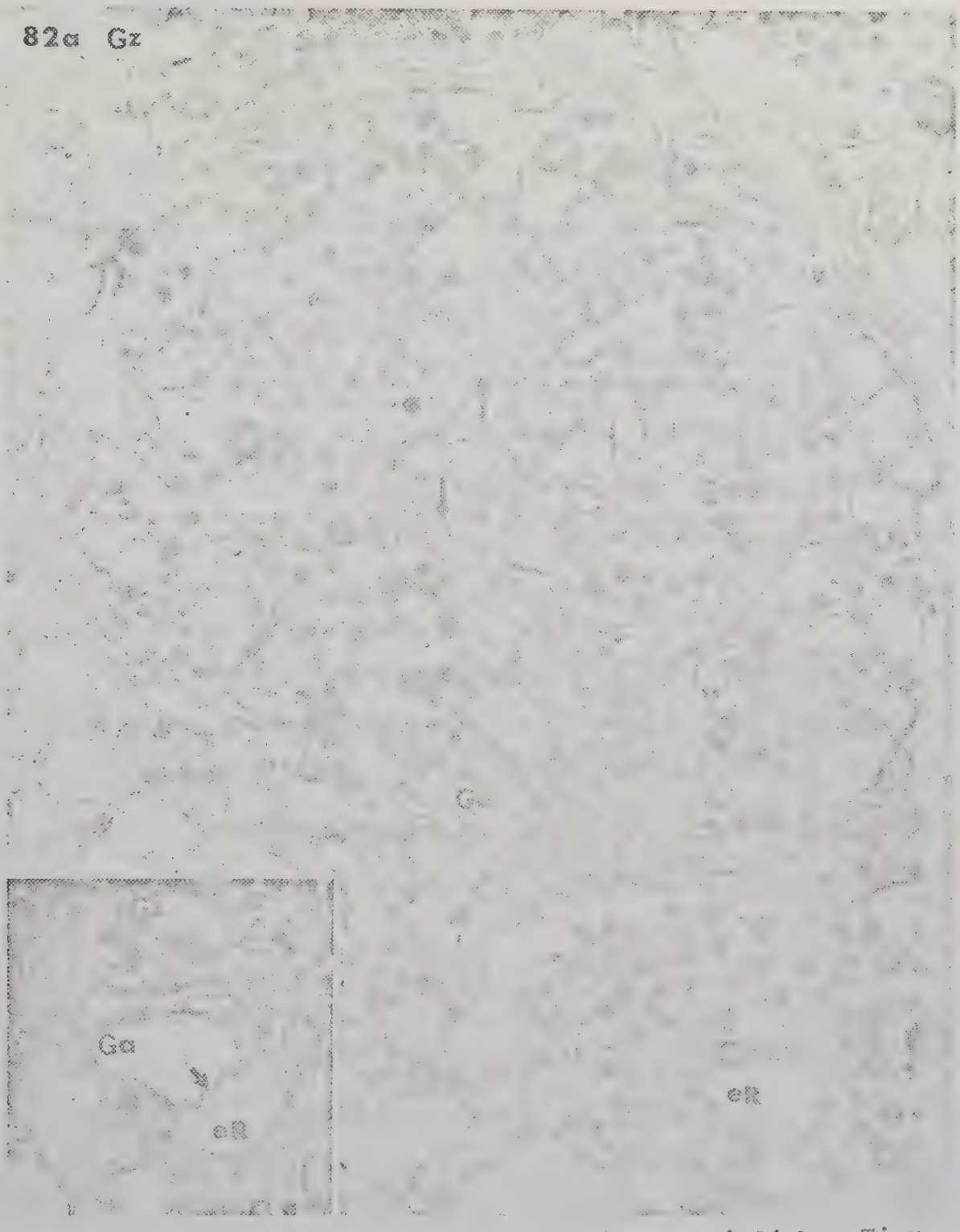


Abb. 81a, 81b: 50 Tage nach Kastration weibliches Tier

a) "Ringwallstruktur" des Golgiapparates, Kammerung durch zentralen Fortsatz (↟).

Vergr.: 19 200 : 1

b) Membrankontakt des Golgiapparates und des endoplasmatischen Retikulums (↟).

Vergr.: 21 100 : 1

IV. DISKUSSION

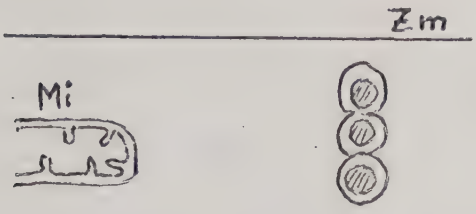
Die Zellen des normalen HVL lassen elektronenmikroskopisch ein einheitliches Bild vermissen. Es finden sich Zellen unterschiedlicher Form und Größe. Das Gefüge der Interzellularspalten - von UEBERBERG (1966a) als Saftspalten bezeichnet - im Parenchym ist unterschiedlich weit. Die Konturen der Zellkerne zeigen Formvarianz. Insgesamt scheinen runde Formen zu überwiegen, aber auch bizarre Kernformen und "Doppelkerne" kommen vor. Ihr Erscheinungsbild ist also nicht von einer besonderen Reaktionslage der Zellen abhängig, wie nach experimentellen Eingriffen, wo sich gleichartige Strukturen zeigen.

Das endoplasmatische Retikulum ist keinem einheitlichen Bauplan unterworfen, sondern zeigt vesikuläre, vakuoläre oder lamelläre Ausbildung mit unterschiedlichem Ribosomenbesatz, wobei die lamelläre Form in konzentrischer, labyrinthartiger Anordnung auftreten kann, worauf UEBERBERG (1968) bereits hingewiesen hat.

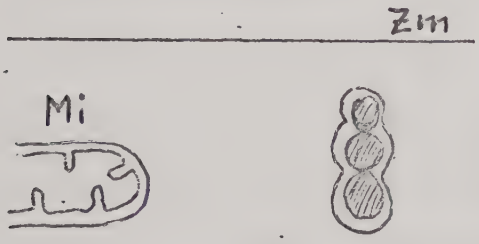
Auch die Granula, als ein charakteristischer Bestandteil der Zelle des HVL, sind in ihrer Struktur und Verteilung nicht einheitlich. Sogar innerhalb ein und derselben Zelle weisen sie bemerkenswerte Unterschiede in ihrer Größe und Elektronendichte auf. HERLANT (1964) und UEBERBERG (1966 a) führen dieses unterschiedliche Verhalten der Granula auf unterschiedliche funktionelle Beanspruchung der Zellen, sowie verschiedenen Reifegrad der Granula zurück. Wir stimmen der Meinung dieser Autoren zu, daß die Granula kein absolutes Kriterium zur funktionsgerechten Klassifizierung der Zellen darstellen.

Starke Vergrößerungen von Granula (Abb. 8) zeigen, daß sie gelegentlich von einer glattwandigen Hüllmembran umgeben sind. FARQUHAR und WELLINGS (1957) nehmen an, daß die Granula in der Golgizone mit diesen Hüllmembranen umgeben werden. Jedoch fehlen bis jetzt unseres Wissens für diese funktionelle Bedeutung des Golgiapparates schlüssige Beweise. Granulahüllmembranen und Golgimembranen herkunftsmäßig gleichzusetzen, weil sie keinen Ribosomenbesatz wie das endoplasmatische Retikulum zeigen (FARQUHAR u. WELLINGS, 1957), halten wir für nicht stichhaltig, da das Vorkommen des endoplasmatischen Retikulums in agranulärer Form hierbei unberücksichtigt bleibt. Die Hüllmembranen liegen den Granula, wie unsere Beobachtungen an der Normalhypophyse zeigen, durchaus nicht immer dicht an (Abb. 8, 9). Sie stellen ein wesentliches Element für die Ausschleusung der Granula dar, was auch von mehreren Untersuchern am HVL verschiedener Tierspezies angegeben wird (FARQUHAR, 1961; SANO, 1962; WEISS, 1965; YOSHIMURA u. HARUMIYA 1965). Die Serienschnittuntersuchungen zeigen, daß die Hüllmembranen der Granula als erste den Kontakt mit der Zelloberfläche vermitteln, wenn die Granula in Nähe der Zellmembran gelangen. Durch Verschmelzung beider Membranen und schließlicher Porenbildung an dieser Stelle öffnet sich den Granula der Weg in den extrazellulären Raum (Abb. 11-15). Die Beobachtungen zeigen aber auch, daß Membrankontakt, -verschmelzung und -auflösung nicht nur zwischen Granulahüllmembran und Zellmembran, sondern auch zwischen Granulahüllmembranen selbst zustande kommt. Dabei lagern sich mehrere Granula perlschnurartig aneinander (Abb. 8). Nach Lyse der Hüllmembranen an den Kontaktstellen liegen dann die Granula in einem "Tubulus" oder einer Vakuole beieinander (Abb. 8). Dem folgenden Schema, daß diesen Prozeß verdeutlichen

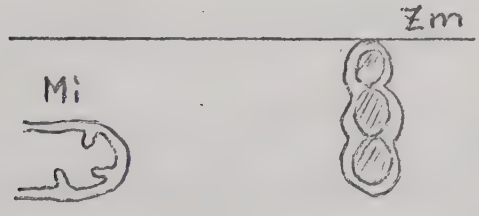
soll, liegen die Abb. 8 u. 9, 11 - 15 zu Grunde.



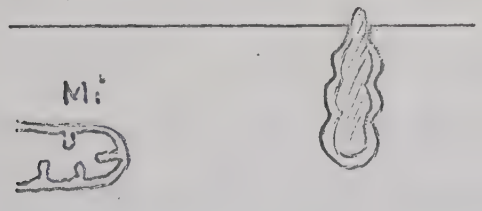
1) Kontakt der Hüllmembranen mehrerer Granula



2) Lyse der Hüllmembranen an der Kontaktstelle, Ausbildung einer gemeinsamen Hüllmembran



3) Kontakt dieser Hüllmembran mit der Zellmembran



4) Porenbildung, Lyse der Granula und Ausschleusung

Wir konnten eindeutig nachweisen, daß granulagefüllte membranumgebene Hohlräume bereits Anschluß an den Extrazellularraum haben können. Die Membranen der Vakuolen erweisen sich in diesen Fällen auf geeigneter Schnittebene als kontinuierliche Fortsetzung der Zellmembran (Abb. 11 - 15). Es muß betont werden, daß diese Beobachtungen an Serienschnitten eine Struktur in ihren räumli-

chen Zusammenhängen verdeutlichen, nicht aber eine Folge zeitlich hintereinander geschalteter Funktionsabläufe wiedergeben. Häufig zeichnen sich Granula in diesen Vakuolen unterschiedlichen Volumens durch geringe Elektronendichte und unscharfe Konturen aus.

Die auffallend geringe Elektronendichte der Granula (Abb. 9) ist unserer Meinung nach Ausdruck ihrer beginnenden Lyse. Entsprechend sind elektronendichte intrazytoplasmatische Granula als noch nicht extrusionsbereite Stapelformen zu werten. Diese Auffassung wird auch von SANO (1962) nach Untersuchungen am HVL der Maus, sowie von KERN und FERNER (1970) nach Untersuchungen über die Emiozytose von Zymogengranula am exokrinen Pankreas des Menschen vertreten.

Es ist durchaus der Fall, daß die Granula einzeln auf die beschriebene Weise ausgeschleust werden (Abb. 16 - 32). Dieser Mechanismus wurde schon für den Austritt von Zymogengranula in das Azinuslumen am exokrinen Pankreas des Meerschweinchens beschrieben (CARO u. PALADE, 1964). Hieraus kann abgleitet werden, daß es sich also um einen grundsätzlichen Vorgang handelt, wenn in granulärer Form gespeichertes Material aus der Zelle ausgeschleust werden soll. Die Granula konfluieren bei ihrer Lyse zu einer einzigen amorphen Masse (Abb. 39). Ihre Form wird dann, wie auch WEISS (1965) bemerkt, von dem Verlauf der angrenzenden Membranen bestimmt. Hingegen beobachteten PELLETIER u. Mitarb. (1971) keine Fusion von Granula.

Die Ergebnisse der Serienschnitte zeigen weiter, daß die Extrusion von Granula nicht unbedingt gegen den perikapillären

Raum (Abb. 16 - 32, 33 - 48), sondern auch gegen den Interzellularraum gerichtet sein können, der mit dem perikapillären Raum kommuniziert (Abb. 11 - 15). Diese Räume werden durch Basalmembranen gegen das Endothel bzw. das Parenchym abgegrenzt. Der Interzellularspalt ist unterschiedlich weit. Beide stellen ein Netz mit großer innerer Oberfläche dar, in dessen Maschen die Parenchymzellen liegen. Dadurch wird die Kontaktfläche zwischen Kapillare bzw. Blutstrom und Parenchym stark vergrößert, was auch bereits RINEHART u. FARQUHAR (1955) bemerken. Abbildung 10 zeigt, daß sich in den Interzellularraum hinein sternförmige Zellen mit zipfligen Zytoplasmaausläufern ausbreiten können. Sie gelten als Perizyten. Ihnen wird die Fähigkeit der Phagozytose zugesprochen (RINEHART u. FARQUHAR, 1955; CARDELL, 1962; FARQUHAR, 1961; WEISS, 1965). Nach unseren Untersuchungen haben wir keinen Anhalt dafür, daß diese Zellen aktiv an der Lyse der Granula beteiligt sind. Auch konnten wir keine Freisetzung von Hormongranula aus abgeschnürten Zytoplasmaknospen beobachten. Diesen Modus beschreiben CARDELL (1962) am HVL des Salamanders, SALAZAR u. PETERSON (1964) am HVL des Kaninchens, WEISS (1965) am HVL des Platyfisches.

Ein großer Problemkreis wird mit der Frage nach dem weiteren Schicksal der Granula nach ihrem Austritt aus der Zelle angeschnitten. Elektronenmikroskopische Untersuchungen liefern keinen direkten Hinweis dafür, wie die Lyse der Granula vor sich geht und wie die freiwerdenden Stoffe in das Blut gelangen. Die Untersuchungen vermitteln uns lediglich Momentaufnahmen eines zeitlichen Funktionsablaufes. Wir nehmen an, daß besondere Milieufaktoren in den perikapillären und interzellulären Räumen,

etwa pH- und Elektrolytveränderungen, hierbei eine Rolle spielen. Auch enzymatische Abbauvorgänge sind denkbar. Für unsere Annahme, daß diffusorische Vorgänge ablaufen können, bietet das elektronenmikroskopische Bild jedoch indirekt Anhaltspunkte, da das Kapillarendothel Poren aufweist. Der Durchmesser der Poren ist kleiner als der der Granula. Die Poren sind durch eine feine Membran abgedeckt (Abb. 67). Die Barriere der Basalmembranen vor den Parenchymzellen und dem Endothel wird von ausgeschleusten Granula nicht durchbrochen (Abb. 16 - 48). Sie finden sich nicht zwischen den Basalmembranen, sei es im perikapillären Raum oder im Interzellularraum, noch im Endothel oder im Kapillarlumen selbst. Mit diesen Beobachtungen stehen wir im Widerspruch zu SALAZAR und PETERSON (1964). Extrusion und Lyse von Granula erfolgt auch dort, wo der Interzellularspalt schmaler als ein Granulum ist (Abb. 34). Dadurch wird die Lyse der Granula sinnvoll und notwendig. Für den weiteren Weg des gelösten Materials wird dann die Tatsache bedeutsam, daß Interzellularraum und Perikapillarraum miteinander kommunizieren und das Endothel Poren aufweist. UEBERBERG (1966a) bezeichnet dieses räumliche Netzwerk zwischen den zellulären Anteilen des HVL treffend als "Saftspalten". Auch FARQUHAR (1961) weist auf die Bedeutung der Poren im Endothel endokriner Organe für die Überwindung der Endothelschranke hin. Desgleichen betont sie auch die Eigenschaft der Basalmembranen im HVL als geschlossene Barriere, die von den Granula in der Form, wie sie in der Zelle vorkommen, nicht überwunden wird. Die Eigenschaften von Basalmembranen und gefensterten Endothelien als permeable Membranen sind zumindest für die Glomerula der Niere bekannt. In einem solchen Fall ist, wie RUSKA (1961) bemerkt, der Stofftransport nur noch abhängig von den Filtereigenschaften der

Basalmembranen, von ihrem Diffusionswiderstand und dem Druck auf ihren beiden Seiten.

Die strukturelle Vielfalt im Zellbild des HVL ist physiologischerweise so ausgeprägt, daß die Morphologie der Zelle allein keine sichere Aussage über deren funktionelles Verhalten zuläßt. Diese scheint nur erreichbar, wenn es gelingt, Reize zu setzen, die von bestimmten Zellen des HVL mit eindeutigen Veränderungen im ultrastrukturellen Bereich im Zusammenhang mit diesem Reiz beantwortet werden. In diesem Sinn führen Thyreoidektomie und Gonadektomie zu unterschiedlicher Reaktion der Zellen des HVL.

Die von PURVES und GRIESBACH (1951 a, b) und HALMI (1950, 1952) lichtmikroskopisch mit verschiedenen Färbemethoden erhobenen Befunde nach Anwendung eines Antithyroidins, Thyreoidektomie und Kastration führten zur Klassifizierung zweier troper Zellsysteme innerhalb der basophilen Gruppe des HVL. Hierbei entsprechen die Thyreotropen von PURVES und GRIESBACH den ß-Zellen HALMIS und die Gonadotropen von PURVES und GRIESBACH den Δ-Zellen HALMIS. Diese Untersuchungen führten FARQUHAR und RINEHART (1954 a, 1954 b) im elektronenmikroskopischen Bereich fort. LEVER und PETERSON (1960) versuchten die lichtmikroskopischen und elektronenmikroskopischen Ergebnisse durch aneinander grenzende Dick- und Dünnschnitte zu korrelieren.

Vergleicht man Zellbilder des unbeeinflußten HVL mit denen nach Thyreoidektomie und Gonadektomie, so treten charakteristische Unterschiede auf. Nach Gonadektomie nehmen die entsprechenden tropen Zellen des HVL offenbar nur an Zahl und Größe zu, ohne sich aber vom Grundtypus, wie er sich nach Lage und Struktur in

der Normalhypophyse darstellt, zu entfernen. So scheint eine Zuordnung beider Erscheinungsformen zu einem tropen System, dem ganodotropen, vertretbar. Demgegenüber entfernt sich die Thyreoidektomiezelle mit zunehmender Versuchsdauer strukturell außerordentlich von den bislang (Lit. bei HERLANT, 1964) als thyreotrop beschriebenen Zellen der Normalhypophyse. Es bleibt nur wenig über, was eine Korrelation beider Zelltypen zu einem tropen System, dem thyreotropen, erlauben würde, zumal einige Untersucher (HERLANT 1964) denselben Zelltyp der Normalhypophyse für die TSH-Bildung verantwortlich machen, den andere (SIPERSTEIN u. ALLISON, 1965) mit der ACTH-Bildung in Verbindung bringen. Auch NAKANE (1970) konnte an der Normalhypophyse mit den beschreibenden Methoden der Morphologie allein keine Trennung zwischen TSH- und ACTH-Zellen erzielen. Nach seinen Angaben gelingt dies nur mit spezifischen peroxydasemarkierten Antikörpern. Wir sind daher der Ansicht, daß eine Differenzierung beider, der TSH- und ACTH-Zelle, in der Normalhypophyse im ultrastrukturellen Bereich nicht klar und eindeutig zu treffen ist. Damit läßt sich aber auch der Thyreoidektomiezelle kein Typ des Normal-HVL sicher zuordnen. Dabei zeigen die erhobenen Befunde, daß Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum polygonäler Zellen sich als Gradmesser für die Rückwirkungen auf den HVL nach Entfernung des peripheren Erfolgsorgans besser bewähren, als die spezifischen Granula die in der Thyreoidektomiezelle ohnehin nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

Im experimentell beeinflußten Zellbild besteht elektronenmikroskopisch hingegen keine Verwechslungsmöglichkeit. 5 Tage p.op. lassen die bizarren Ausweitungen des endoplasmatischen Retiku-

lums, das von einer feinkörnigen Matrix ausgefüllt ist, schon keinen Zweifel mehr an den Auswirkungen der Thyreoidektomie aufkommen (Abb. 51). Diese Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum deuten sich erstmals 72 Stunden p.op. in einigen polygonalen Zellen an (Abb. 49). Die nach Adrenalektomie von SIPERSTEIN und ALLISON (1965) beobachteten Zellen zeigen demgegenüber nicht annähernd die bizarren Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums wie die Thyreoidektomiezelle. Es behält seine vesikuläre Anordnung und zeigt im Lumen kein feinkörniges oder granuläres Material. DHOM u. Mitarb. (1962, 1963) konnten lichtmikroskopisch unter Anwendung der von ADAMS u. SWETTENHAM (1958) angegebenen Färbung diese klare Trennung nicht ziehen. Die Veränderungen, die sie sowohl nach Adrenalektomie, als auch nach Thyreoidektomie in den alzianblauen Zellen beobachteten, weisen vielmehr nachdrücklich auf die morphologischen, vielleicht auch funktionell engen Beziehungen zwischen diesen Zellen hin.

Die Autoren weisen ferner darauf hin, daß die Entspeicherung von azidophilen HVL-Zellen nur nach Thyreoidektomie, nicht aber nach thyreostatischer Behandlung deutlich zu sehen ist. Diese Zellen stehen nach Meinung anderer Untersucher (KNIGGE, 1958; HERLANT, 1964; McSHAN, 1964) mit der STH-Bildung in Zusammenhang. Bei Zwergmäusen sollen sie im HVL nicht nachweisbar sein (BARTKE, 1964). In gleichem Sinne wie DHOM u. Mitarb. äußern sich auch BARNES (1963) und FOSTER u. Mitarb. (1969) nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen des HVL thyreostatisch behandelter Mäuse bzw. Kaninchen. Dementsprechend scheint uns nach Thyreoidektomie der bevorzugt um Kapillaren gruppierte Zelltyp mit lamellärem rauhen endoplasmatischen Retikulum und etwa 300 mμ großen runden elek-

tronendichten Granula weniger dicht granuliert als in Normalhypophysen (vgl. Abb. 53, 54). Diese Meinung wird auch von FARQUHAR und RINEHART (1954 b) vertreten.

Als weiteres Charakteristikum fanden wir Einschlüsse in den dilatierten Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums von Thyreoidektomiezellen 2 Wochen p.op., die größer und elektronendichter als Granula im Zytoplasma der gleichen Zelle sind (Abb. 52). Wir sind mit FARQUHAR und RINEHART (1954b) der Meinung, daß es sich um kondensierten Vakuoleninhalt handelt. Sie liegen einzeln oder zu mehreren im endoplasmatischen Retikulum. Eine Hüllmembran, wie sie viele Granula in HVL-Zellen aufweisen, fehlt. Vielmehr gewinnt man den Eindruck, daß sich diese runden Einschlüsse mit sehr feinen kurzen Ausläufern in der Matrix des endoplasmatischen Retikulums verankern (Abb. 60). Mehrere Untersucher wiesen diese Einschlüsse auch lichtmikroskopisch nach (PURVES u. GRIESBACH, 1951; DHOM u. TIETZE, 1962). Es sei darauf verwiesen, daß runde Einschlüsse im endoplasmatischen Retikulum nicht nur im HVL nach Thyreoidektomie gesehen werden, sondern auch im endoplasmatischen Retikulum des exokrinen Pankreas beim Meerschweinchen (PALADE, 1956) und beim Hund (ICHIKAWA, 1965) gefunden wurden. Dort trifft man sie jedoch schon physiologischerweise in einigen Zellen an. Sie treten nach experimenteller Einflußnahme auf das exokrine Pankreas nicht vermehrt auf. Es war aber PALADE (1956) schon aufgefallen, daß die besonders in Zellen des exokrinen Pankreas auffallende Anordnung des endoplasmatischen Retikulums in mehreren parallelen Reihen am acinusfernen Pol der Zelle in allen Fällen aufgehoben war, in denen "intracisternal granules" im endoplasmatischen Retikulum auffindbar waren. Die

geometrische Ordnung des endoplasmatischen Retikulums war in ein ungeordnetes Membrangewirr des Retikulums mit unterschiedlich weiten Lumina übergegangen, wie wir es in genau der gleichen Weise in der Thyreoidektomiezelle finden.

DEKKER (1967) hat beim Syrischen Hamster diese für den HVL der Ratte so auffallenden Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum der Thyreoidektomiezelle nicht gefunden, was auf Speziesunterschiede hindeuten könnte. Demgegenüber wiesen FARQUHAR u. RINEHART (1954b), sowie DHOM u. TIETZE (1962) darauf hin, daß nach inkompletter Thyreoidektomie oder bei dystopen Schilddrüsen die Ausbildung der typischen Thyreoidektomiezelle und die Entspeicherung azidophiler HVL-Zellen unterbleiben.

Zusätzlich zu den Kernverformungen, von denen FARQUHAR und RINEHART (1954b) annahmen, daß sie durch Druck des erweiterten endoplasmatischen Retikulums zustande kommen (Abb. 61) ergibt sich, daß die äußere Lamelle der Kernmembran stark an der Ausweitung des endoplasmatischen Retikulums teilnimmt. Der an dieser Stelle eingekerbte Kern (Abb. 64) ergibt so bei geeigneter Schnittebene das Bild der Lochkerne, wie sie 30 Tage nach Thyreoidektomie zu beobachten sind (Abb. 57). Diese von uns beobachteten Lochkerne entsprechen jenen vakuolisierten Kernen, die GUYER und CLAUS schon 1937 in exakten lichtmikroskopischen Untersuchungen im HVL thyreoidektomierter Ratten beschrieben haben. Es scheint uns Zurückhaltung geboten zu sein, wenn auffallende Kernstrukturen im Zusammenhang mit besonderen Funktionszuständen des HVL, z.B. nach Thyreoidektomie, gesehen werden. Das Verhalten des HVL bei der normalen Ratte zeigt, wie bereits erwähnt, daß schon physiologischerweise bizarre Kernformen angetroffen werden (vgl. UEBERBERG, 1966b).

Gegenüber der Thyreoidektomiezelle weist die Gonadektomiezelle wesentliche Unterschiede auf. Die Formschwankungen des endoplasmatischen Retikulums sind in der Thyreoidektomiezelle von Zelle zu Zelle, wie auch innerhalb ein und derselben Zelle sehr ausgeprägt. Beide Fakten treten bei den Gonadektomiezellen nicht so ausgeprägt in Erscheinung. Hier nimmt die Vakuolisierung des endoplasmatischen Retikulums zwar auch an Zahl und Größe zu, läßt aber die unregelmäßigen Formen der Thyreoidektomiezelle vermissen, besonders deren typische Einschlußkörper innerhalb der Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums. Selbst die großvakuolisierte ältere Gonadektomiezelle zeigt genügend Strukturelemente, die sie der beschriebenen Zelle im normalen HVL zuordnen lassen (vgl. Abb. 65 u. 79). Der für diese Zellen zunächst im lichtmikroskopischen Bereich geprägte Begriff der Siegelringzelle (KRACHT, 1957; DHOM u. TIETZE, 1962) hat auch bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen Beachtung gefunden (FARQUHAR u. RINEHART, 1954a; YOSHIMURA u. HARUMIYA, 1965). Diese strukturelle Besonderheit der älteren Kastrationszelle entsteht vermutlich über Zwischenstadien durch Konfluation kleinerer Einheiten des endoplasmatischen Retikulums.

Thyreoidektomiezelle und Gonadektomiezelle verhalten sich auch hinsichtlich ihrer Granula unterschiedlich. Dies betrifft nicht nur die Granulagröße, wobei die Gonadektomiezellen etwas größere Granula aufweisen, sondern besonders ihr Verhalten nach Entfernung des peripheren Erfolgsorgans. Nach Gonadektomie erreicht das Ausmaß der Granulaentspeicherung nie den Grad wie nach Thyreoidektomie, wo in den Thyreoidektomiezellen nur noch einige wenige Granula auf schmale Zytoplasmabrücken, meist unter der Zellmembran, zusammengedrängt verbleiben. In diesem Sinne äußern

sich auf Grund ihrer Beobachtungen auch FARQUHAR und RINEHART (1954a, 1954b), DHOM und TIETZE (1962), YOUNG u. Mitarb. (1966) und FOSTER u. Mitarb. (1969).

Messungen hormonaler Aktivität bestätigen dieses differente Verhalten (Lit. n. DHOM, 1963). So nimmt nach Thyreoidektomie der Gehalt an TSH im Serum zu, in der Hypophyse ab, während der Gehalt an Gonadotropin in beiden zunimmt. Das bedeutet, daß die Gonadektomiezellen sowohl vermehrt - elektronenmikroskopisch als Granula sichtbar - speichern, als auch vermehrt ausschütten. Hingegen muß bei der thyreoidektomierten Ratte der Abfall von TSH in der Hypophyse mit einem Anstieg im Serum Ausdruck vermehrter Sekretion ohne Speicherung sein. Dem entspricht unseren Befunden nach die Granulaarmut der Thyreoidektomiezellen.

Als morphologisches Korrelat zu der funktionellen Leistungssteigerung zeigen sich hauptsächlich die Veränderungen im endoplasmatischen Retikulum, die in den Gonadektomiezellen als Besonderheit die großvakuolisierte Siegelringzelle ergeben. Dem steht bei der Thyreoidektomiezelle das Auftreten großer elektronendichter Einschlüsse im dilatierten und verformten endoplasmatischen Retikulum gegenüber, auf die bereits verwiesen wurde. CONTOPOULUS u. Mitarb. (1958) werten die nach Thyreoidektomie massiv vakuolisierten Zellen trotz abnehmenden TSH-Gehalts in der Hypophyse als aktive und nicht als degenerierende Zellen. So fand auch D'ANGELO (1961) in lichtmikroskopischen Untersuchungen, daß die Veränderungen im HVL nach Thyroxinmangelzuständen nach Absetzen der thyreostatischen Behandlung reversibel waren, daß es sogar zu einem Reboundphänomen mit 5-fachem TSH-Gehalt in der Hypophyse gegenüber

Kontrollwerten kam. Demgegenüber sind wir der Meinung, daß zumindest einige Thyreoidektomiezellen regressive Veränderungen zeigen. 30 Tage p.op. zeigten einige Zellen neben einem eigentümlichen Lochkern Veränderungen der Mitochondrien (Abb. 58). Diese bestanden in einer Aufhellung der Matrix sowie einer Verminderung der Cristae, die fragmentiert erschienen. Dieses Bild entspricht dem Matrixtyp der Mitochondrienschwellung, wie er von TOTOVIC (1966) in Hauptstückepithelien beim experimentellen Niereninfarkt beschrieben wurde. Ähnliche degenerative Veränderungen der Mitochondrien - Schwellung und Cristolyse - schilderten auch BÜCHNER und ONISHI (1967) bei der akuten hypoxischen Herzinsuffizienz der Ratte. 50 Tage nach Thyreoidektomie zeigte das Zytoplasma mancher Thyreoidektomiezellen neben den Veränderungen der Mitochondrien eine diffuse Auflockerung seiner Matrix, sowie eine Abhebung der äußeren Lamelle der Kernmembran (Abb. 63 u. 64). TOTOVIC (1966) beschrieb ähnliche Veränderungen an der Niere. Ferner soll es nach seinen Angaben bei pyknotischen Kernen, die oft eine randständige Massierung des verklumpten Chromatins zeigen, auch zu Fragmentierungen verdichteter Kerne gemäß einer Karyorrhexis gekommen sein. Solche Bilder beobachteten wir 50 Tage p.op. (Abb. 62).

Die Beobachtungen - hoher TSH-Spiegel im Blut, geringer oder fehlender Granulabesatz in der Thyreoidektomiezelle - erlauben weiter den Schluß, daß fehlende Granula nicht "eo ipso" fehlendes Hormon bedeuten. Dichten Granulabesatz verstehen wir demnach als besondere Speicherform hormonal wirksamer Zellprodukte, ein Umwe[illegible], der wie das Beispiel der Thyreoidektomiezelle zeigt, nicht immer

beschritten werden muß. Offenbar bestehen noch weitere Möglichkeiten für HVL-Zellen ihre Wirkstoffe auf andere Weise abzugeben als über den Weg der Granulaausschleusung. Auch McSHAN und HARTLEY (1965) führen an, daß in rasch sezernierenden HVL-Zellen Hormon abgegeben werden kann, ohne zuvor in granulärer Form "verpackt" worden zu sein und postulieren eine direkte Verbindung des endoplasmatischen Retikulums mit dem extrazellulären Raum. Hierfür haben wir keine Anhaltspunkte gefunden. Immerhin lassen sowohl Thyreoidektomie- als auch Gonadektomiezellen Formen der Granulaausschleusung vermissen, wie wir sie an Zellen der Normalhypophyse an Serienschnitten untersucht haben. Die Zellen des HVL passen sich anscheinend individuell einem Sekretions- und Produktionsreiz an. In diesem Zusammenhang spricht daher DHOM (1963) von einem Thyreoidektomietyp und einem Kastrationstyp sekretorischer Leistungssteigerung. In Übereinstimmung mit GIROD und DUBOIS (1964) erwecken unsere Ergebnisse den Eindruck, daß die Granula der Gonadektomiezellen zerplatzen und ihr feinkörniger Inhalt sich im Grundplasma verteilt, während Reste der Granulamembran gut sichtbar bleiben (Abb. 74, 76).

Den Golgifeldern beider Zelltypen ist gemeinsam, daß sie sich ausdehnen, wobei sie dem Kern der Thyreoidektomiezelle mehr haubenförmig aufsitzen (Abb. 56), während sie sich bei Gonadektomiezellen kreisförmig anordnen (Abb. 80). Die Kreise können auch durch Septen von Golgivesikeln unterteilt sein (Abb. 80, 81a). Dieser Form des Golgifeldes entspricht im lichtmikroskopischen Bild eine runde aufgehellte Zone im kernnahen Zytoplasma der Gonadektomiezelle (DHOM, 1963). Die Matrix der Golgivesikel ist elektronentransparenter als die des endoplasmatischen Retikulums.

Gelegentlich ließen sich 50 Tage nach Kastration Membranen des Golgiapparates und des endoplasmatischen Retikulums in direktem Kontakt, ohne Zwischenschaltung von Zytoplasma nachweisen (Abb. 81b). Die Frage, ob es sich um einen funktionellen Prozeß mit Membrankontakt, -verschmelzung und -lyse handelt, wie er für die Granulahüllmembranen untereinander und Granulamembran und Zellmembran beschrieben ist, kann nicht entschieden werden. Ein solcher Prozess würde in diesem Fall zu einer kontinuierlichen Verbindung von endoplasmatischem Retikulum und Golgiapparat führen. MORRÉ u. Mitarb. (1970) beobachteten gleiches an Leberzellen der Ratte.

Die sich häufig im Zentrum der Golgifelder findenden Mikrovesikel und Ansammlungen granulären Materials (Abb. 56) werden in Zusammenhang mit der Funktion des Golgiapparates gebracht. Hier soll im endoplasmatischen Retikulum vorgebildetes Material in granulärer Form kondensiert werden (FARQUHAR u. WELLINGS, 1957; FARQUHAR, 1961; MAILLARD, 1964; McSHAN u. HARTLEY, 1965; GIROD u. DUBOIS, 1965). Diese Interpretation von Struktur und Funktion des Golgiapparates in HVL-Zellen lehnt sich an Befunde an, die für die Bildung von Zymogengranula im exokrinen Pankreas erhoben sind (CARO u. PALADE, 1964). Eine endgültige Klärung dieser Frage steht für den HVL noch aus.

Die Mitochondrien der Gonadektomiezellen haben eine dunkle Matrix und dichtstehende Cristae. Sind sie in der Längsrichtung getroffen (Abb. 65), erweisen sie sich als lange schmale Stäbchen, weshalb sie von FARQUHAR und RINEHART (1954a) als "filaments" bezeichnet wurden. Veränderungen, die in den Mitochondrien

der Thyreoidektomiezellen gefunden wurden und auf degenerative Prozesse hindeuten, waren nicht nachweisbar.

Der Gonadektomieversuch läßt nach Kastration männlicher und weiblicher Ratten nur einen Zelltyp im HVL erkennen, der mit der Ausbildung der Gonadektomiezelle reagiert. Im Gegensatz hierzu haben FARQUHAR und RINEHART (1954a) noch einen zweiten Zelltyp beschrieben, der sich durch bizarre Formen des Kerns und des endoplasmatischen Retikulums von ersterem unterscheidet. Auch PURVES und GRIESBACH (1954) glauben auf Grund von lichtmikroskopischen Untersuchungen zwei gonadotrope Zelltypen innerhalb der basophilen Gruppe des HVL gefunden zu haben. Hierbei unterschieden sie einen peripheren meist an Kapillaren liegenden stark PAS-positiven Typ von einem zentralen mit schwacher PAS-Reaktion. Den peripheren Typ brachten sie mit der FSH-Bildung, den zentralen mit der LH-Produktion in Zusammenhang. Diese Meinung ist später von vielen Untersuchern auch auf elektronenmikroskopischer Ebene vertreten worden (Lit. bei HERLANT, 1964). DEKKER (1967), der nach Thyreoidektomie am Syrischen Hamster zu keiner Übereinstimmung mit FARQUHAR und RINEHART kommt, ist in der Interpretation des Zellbildes des HVL nach Gonadektomie mit beiden Autoren einer Meinung. Er nimmt seinen zweiten Typ für LH/ICSH-Bildung in Anspruch.

Nach unserem Versuch, der sich über 50 Tage erstreckte, können wir uns dieser Auffassung nicht anschließen. Wir fanden gleich anderen Autoren (SALAZAR, 1963; RENNELS, 1963; YOSHIMURA und HARUMIYA, 1965; YOUNG u. Mitarb. 1966) nur den zuerst von FARQUHAR u. RINEHART (1954a) beschriebenen Typ, der auf Gonadektomie reagierte und mehrheitlich (Lit.n. HERLANT, 1964) als FSH-Bildner

gilt. Wir stimmen mit YOSHIMURA und HARUMIYA (1965) überein, daß die unterschiedliche Ausbildung des endoplasmatischen Retikulums, von FARQUHAR und RINEHART "filigree" genannt, eine Spielart des endoplasmatischen Retikulums ein und derselben Gonadektomiezelle ist. Bizarre Kernformen bleiben außer Betracht, da sie auch physiologischerweise vorkommen. Wir halten sie nicht für ein "Rassemerkmal" einer cytophysiologisch bestimmten Zellgruppe.

NAKANE (1970) hat darauf hingewiesen, daß die Ein-Hormon-Eine-Zelle-Theorie zumindest für die genannten Gonadotropine und ihre Bildungsstätten nicht aufrecht zu erhalten ist. Der in unseren Versuchen mit der Ausbildung der Gonadektomiezelle reagierende Typ, der sich auch - im Gegenstz zur Thyreoidektomiezelle - mit einiger Sicherheit einem Zelltyp der Normalhypophyse zuordnen läßt, soll nach NAKANE (1970) sowohl die Potenz zu FSH- als auch LH-Bildung haben. Mit immunhistochemischen Untersuchungen glaubt er den Beweis erbracht zu haben, daß beide Hormone in dieser Zelle vorkommen.

Verstehen wir unter Multipotenz, daß morphologisch nicht differenzierbare - also einander gleichende - Zellelemente verschiedene Funktionen haben, so gilt sie, wie die Ergebnisse zeigen, zumindest für die gonadotropen Zellen. Demgemäß reagierte der HVL auch nach Kastration bei männlichen und weiblichen Ratten mit einer einheitlichen Gonadektomiezelle.

Autoradiographische Untersuchungen von STÄDTLER u. Mitarb. (1971) am HVL kastrierter männlicher Ratten haben ergeben, daß eine Flächenvergrößerung der Kastrationszellen - elektronenmikroskopisch hauptsächlich als zunehmende Erweiterung der Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums sichtbar - nach vorüber-

gehendem Anstieg mit einer rückläufigen Eiweißsynthese gekoppelt ist. Da die Proteinsynthese gleichwohl noch über dem Kontrollwert liegt, kommen diese Autoren zu dem Schluß, daß die Morphologie der Gonadektomiezellen Ausdruck einer relativen Insuffizienz gonadotroper Zellen ist. Demgegenüber haben YAMAMOTO u. Mitarb. (1970) noch lange nach Kastration einen gegen die Norm stark erhöhten Gonadotropinspiegel im Serum von Ratten nachgewiesen. STÄDTLER u. Mitarb. (1971) nehmen daher an, daß für die verstärkte Hormonproduktion bei zunehmender Insuffizienz der gonadotropen Zellelemente chromophobe Zellen verantwortlich sind, da diese nach Kastration einen besonders starken Anstieg der RNS-Synthese zeigen. TIETZE u. Mitarb. (1968) wiesen darauf hin, daß dieses Zellkollektiv funktionell keineswegs inert ist. Sie beobachteten autoradiographisch vermehrte Proliferation nicht nur nach Gonadektomie in Kastrationszellen sowie nach Thyreoidektomie in Thyreoidektomiezellen, sondern überhaupt am stärksten innerhalb der chromophoben HVL-Zellen. Diese Zellen erweisen sich somit in lichtmikroskopischen Untersuchungen nach experimentellen Eingriffen generell als Proliferationsblastem des HVL.

Ihre Reaktion sowohl auf Kastration wie auch auf Thyreoidektomie legt die Vermutung nahe, daß dieses färberisch homogene Zellkollektiv funktionell heterogene Gruppen vereint. Legt man den kausalen Zusammenhang von färberischem Verhalten sowie Art und Menge der Granula zugrunde, so läßt sich für dieses überaus reaktionsfähiges Zellkollektiv im elektronenmikroskopischen Bild vorerst kein eindeutiges Äquivalent finden. Granulaarme Zellen, different von den Thyreoidektomie- oder Kastrationszellen, traten nach den entsprechenden Eingriffen im HVL in keiner Weise besonders in Erscheinung. Die Frage, ob sich aus diesen Zellen

TSH- und Gonadotropinbildner im Sinne eines Reifungsprozesses rekrutieren, oder in welchem Verhältnis sie sonst zu Thyreoidektomie- und Kastrationszellen stehen, ist daher nicht mit Sicherheit zu beantworten. Immerhin scheint die Möglichkeit gegeben, die auch STÄDTLER u. Mitarb. (1971) annehmen, daß Verhalten der chromophoben Zellen als eine Adaptionsreaktion des HVL zu werten, um besonderen funktionellen Belastungen, wie sie Kastration und Thyreoidektomie verursachen, gerecht zu werden.

Die Veränderungen im Zellbild des HVL nach Thyreoidektomie ließen es nicht zu, einen bestimmten Zelltyp der Normalhypophyse mit der TSH-Bildung in Verbindung zu bringen. Unter Berücksichtigung der Literatur ergaben sich vielmehr enge morphologische (SIPERSTEIN u. ALLISON, 1965; NAKANE, 1970) und möglicherweise auch funktionelle Zusammenhänge (DHOM u. Mitarb. 1962, 1963) zu Zellen, die für die ACTH-Bildung verantwortlich sein sollen. Im Zusammenhang hiermit und mit der für die gonadotropen Hormone von NAKANE (1970) angenommene Multipotenz von HVL-Zellen, auf die auch unsere Ergebnisse hindeuten, wirft die Reaktion der chromophoben Zellen auf Gonadektomie und Thyreoidektomie erneut die Frage auf, inwieweit die Zellen des HVL morphologisch und funktionell endgültig determiniert sind. Diese Frage entzweite schon, wie einleitend erwähnt, COLLIN auf der einen sowie BIEDL und ROMEIS auf der anderen Seite zu Unitariern bzw. Pluralisten (ROMEIS, 1940; KRACHT, 1957).

Aufgrund der Ergebnisse sind wir der Meinung, daß es Kollektive morphologisch nicht differenzierbarer Zellen im HVL gibt, innerhalb derer die Einzelzelle eine bestimmte Funktion ausübt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über elektronenmikroskopische Untersuchungen am HVL der Ratte berichtet. Das Verhalten des experimentell unbeeinflußten HVL wird an der Normalhypophyse demonstriert. Serienschnitttechnik wird angewandt, um Fragen der Hormongranulaausschleusung aus normalen HVL-Zellen zu lösen. Am normalen HVL der Ratte läßt sich elektronenmikroskopisch keine zytophysiologische Klassifizierung in bezug auf die Produktion spezifischer glandotroper Hormone durchführen. Deshalb wird der HVL thyreoidektomierter männlicher Ratten, sowie gonadektomierter männlicher und weiblicher Ratten untersucht, um zu klären, ob sich Veränderungen am Zellbild des HVL ergeben, die es erlauben, verschiedenen Zellen der Normalhypophyse spezifische Hormonbildung zuzuordnen.

Die Normalhypophyse besitzt ein breites morphologisches Spektrum. Es finden sich im HVL normalerweise deutliche und vielfältige Unterschiede im Erscheinungsbild des Zelleibs, des Kerns, des endoplasmatischen Retikulums, wie auch der Granula. Struktur, Größe und Anzahl der Granula erweisen sich als different von Zelle zu Zelle, wie auch innerhalb ein und derselben Zelle.

Granula werden einzeln oder nach Verschmelzung aus der Zelle ausgeschleust. Serienschnitte lassen erkennen, daß granulahaltige Vakuolen, die auf einer Schnittebene innerhalb des Zytoplasmas erscheinen, bereits zum Extrazellularraum gehören. Die Granula gelangen nicht als Ganzes in die Blutbahn, sondern unterliegen

einem Auflösungsprozess, bevor sie die dem Parenchym vorgelagerten Basalmembranen passieren. Geringe Elektronendichte und "zerfließliche" Formen der Granula werden als Zeichen ihrer Lyse angesehen. Die Extrusion des granulären Materials erfolgt sowohl in den Interzellularraum, als auch in den perikapillären Raum. Für die Lyse der Granula und die Freisetzung der hormonal wirksamen Komponenten sind Milieuänderungen und Diffusionsvorgänge verantwortlich.

Nach Thyreoidektomie reagiert der HVL mit der Ausbildung eines bestimmten Zelltyps - der Thyreoidektomiezelle - , die wir in der Normalhypophyse nicht finden. Diese granulaarme Zelle zeichnet sich durch zunehmende Ausweitung des endoplasmatischen Retikulums aus, das als bizarres Maschenwerk erscheint. Es enthält als Besonderheit runde elektronendichte Einschlüsse, die die spezifischen Granula an Größe weit übertreffen werden.

Die Kastration führt im HVL bei männlichen und weiblichen Tieren gleichermaßen zur Ausbildung einer "Gonadektomiezelle", die in der normalen Hypophyse einen Vorläufer hat. Das vesikuläre endoplasmatische Retikulum erfährt nach Gonadektomie eine erhebliche Ausweitung, die bis zur großvakuolisierten "Siegelringzelle" führen kann. Zwischen den Vesikeln und Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums, das die extremen Formschwankungen der Thyreoidektomiezelle vermissen läßt, liegen auf schmale Zytoplasmasepten verstreut, meist reichlich Granula und Mitochondrien mit dunkler Matrix. Die Zellen liegen bevorzugt an Kapillaren.

Ein zweiter Zelltyp, der Veränderungen in Zusammenhang mit Kastration zeigen soll, ist nicht nachweisbar. Nach unseren Untersuchungen wird daher die Meinung vertreten, daß im HVL ein morphologisch nicht differenzierbares Zellkollektiv vorhanden ist, in dem die Gonadotropine gebildet werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, C.W.M., and SWETTENHAM, K.V.: The histochemical identification of two types of basophil cells in the normal human adenohypophysis. J.Path.Bact. 75, (1958): 95-103

2. BARNES, B.G.: The fine structure of the mouse adenohypophysis in various physiological states. In: Cytologie de l'adénohypophyse. Éditions du centre national de la recherche scientifique, Paris N° 128, 91-103

3. BARTKE, A.: Histology of the anterior hypophysis, thyroid and gonads of two types of dwarf mice. Anat.Rec. 149, (1964): 225-236

4. BROWN, J.H.U., and ULVEDAHL, F.: Studies on the ultracentrifuge fractions of the anterior pituitary with special reference to the adrenocorticotropic hormone. Endocrinology 66, (1960): 175-184

5. BÜCHNER, F. und ONISHI, S.: Die akute hypoxische Herzinsuffizienz an der Ratte. Verh.dtsch.Ges.Path. 51. Tagung (1967): 139-144

6. CARDELL, R.R.: Observations on the microstructure of the salamander pituitary gland. Dissertation university of virginia. Ann Arbor, Michigan,(1962)

7. CARO, L.G., and PALADE, G.E.: Protein synthesis, strorage and discharge in the pancreatic exocrine cell. J.Cell.Biol. 20, (1964): 473-495

8. CONTOPOULUS, A.N., SIMPSON, M.E., and KONEFF, A.A.: Pituitary function in the thyroidectomiced rat. Endocrinology 63, (1958): 642-653

9. COSTOFF, A., and McSHAN, W.H.: Isolation and biological properties of secretory granules from rat anterior pituitary glands. J.Cell.Biol. 43, (1969): 564-574

10. DEKKER, A.: Pituitary basophils of the syrian hamster: an electron microscopic investigation. Anat.Rec. 158, (1967): 351-368

11. DHOM, G.: Fortschritte der Histophysiologie des Hypophysenvorderlappens. Klin.Wschr. 23, (1963): 11117-1123

12. - - - und TIETZE, H.U.: Zur experimentellen Histophysiologie der ß-Zellen der Rattenhypophyse nach Untersuchungen mit der Perameisensäure-Alcianblau-Reaktion. Endokrinologie 42, (1962): 284-294

13. - - - , BURKERT, F. und TIETZE, H.U.: "Thyreoidektomiezellen" im Hypophysenvorderlappen der Ratte nach Nebennierenblockade. Z.Zellforsch. 57, (1962): 679-691

14. - - - und SCHERER, H.-P.: Stress-Reaktion am Hypophysenvorderlappen der Ratte. Virchows Arch.path.Anat. 336, (1963): 368-382

15. FARQUHAR, M.G.: Origin and fate of secretory granules in cells of the anterior pituitary gland. Trans.N.Y.Acad.Sci. 23, (1961): 346-350

16. - - - , and RINEHART, J.F.: a) Electron microscopie studies on the anterior pituitary gland of castrate rats. Endocrinology 54, (1954): 516-541

17. - - - b) Cytologic alteration in the anterior pituitary gland following thyroidectomy: an electron microscope study. Endocrinology 55, (1954): 857-876

18. - - - , and WELLINGS, S.R. Electron microscopic evidence suggesting granule formation within the golgiapparatus J.Biophys.biochem.Cytol. 3, (1957): 319-322

19. FERNÁNDEZ-MORÁN, H., and LUFT, R.: Submicroscopic cytoplasmic granules in the anterior lobe cells of the rats hypophysis as revealed by electronmicroscopy. Acta endocr. (Kbh.) 2, (1949): 199-211

20. FLESCH, M. Über die Hypophysis einiger Säuger. Tagebl. 57. Verslg.dtsch.Naturforsch. u. Ärzte, Magdeburg 1884 zit. n. ROMEIS(1940)

21. FOSTER, C.L., CAMERON, E., and YOUNG, B.A.: Ultrastructural changes in the adenohypophysis of hypothyroid rabbits. J. Endocr. 44, (1969): 273-277

22. GIROD, C. et DUBOIS, D.: Étude ultrastructurale des cellules gonadotrophes antéhypophysaires, chez le hamster doré (Mesocricetus auratus Waterh.) Z.Ultrastruct.Res. 13, (1965): 216

23. GUYER, M.F., and CLAUS, P.E.: Vacuolation of the anterior pituitary gland following castration, implantation of cancer tissue and thyroidectomy. Anat.Rec. 67, (1937): 145-151

24. HALMI, N. Differentiation of two types of basophils in the adenohypophysis of the rat and the mouse. Stain Technol. 27, (1952): 61-64

25. - - - Two types of basophils in the anterior-pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance. Endocrinology: 47, (1950): 289-299

26. HARTLEY, M.W., and McSHAN, W.H., and RIS, H.: Isolation of cytoplasmic pituitary granules with gonadotropic activity J.biophys.biochem.Cytol. 7, (1960): 209-217

27. HERLANT, M. The cells of the adenohypophysis and their functional significance. Int.Rev.Cytol 17, (1964): 299-375

28. ISCHIKAWA, A.: Fine structural changes in response to hormonal stimulation of the perfused canine pancreas. J.Cell.Biol. 24, (1965): 369-385

29. KERN, H.F., and FERNER, H. Die Feinstruktur des exokrinen Pankreasgewebes vom Menschen. Z.Zellforsch. 113, (1971): 322-343

30. KNIGGE, K.M.: Cytology and growth hormone content of rat's pituitary gland following thyroidectomy and stress. Anat.Rec. 130, (1958): 543-550

31. KRACHT, J.: Zur Lokalisation der Hypophysenvorderlappenhormone. Zbl.allg.Path.path.Anat. 97, (1957): 25

32. LA BELLA, F.S., and BROWN, J.H.U.: Cell fractionation of anterior pituitary glands from beef and pig. J.biophys.biochem.Cytol 5, (1959): 17-23

33. LEVER, J.D., and PETERSON, R.: Cellular identities in the pars distalis of the rat pituitary. Trans.N.Y.Acad.Sci. 22, (1960): 504-508

34. MAILLARD, M.: Origine des grains de sécretion dans les cellules de l'antéhypophyse embryonnaire du rat, rôle de l'appareil de Golgi. J.Microscopie 2, (1964): 81-94

35. McSHAN, W.H.: Ultrastructure and function of the anterior pituitary gland. Excerpta med. Series Nr. 83, (1964): 382-391

36. - - -, and HARTLEY, M.W.: Production storage and release of anterior pituitary hormons. Ergebn.Physiol. 56, (1965): 263-296

37. MORRÈ, D.J., HAMILTON, R.L., MOLLENHAUER, H.H., MAHLEY, R.H., CUNNINGHAM, W.P., CHEETHAM, R.D., and LEQUIRE, U.S.
Isolation from a Golgi apparatus rich fraction from rat liver.
J.Cell.Biol. 44, (1970): 484-490

38. NAKANE, P.K.:
Classification of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry.
J.Histochem.Cytochem. 18, (1970): 9-20

39. PALADE, G.E.:
Intracisternal granules in the exocrine cell of the pancreas
J.biophysic. biochem.Cytol 2, (1965): 417-422

40. PEARSE, A.G.E., and VAN NORDEN, S.:
The functional cytology of the human adenohypophysis.
Canad.med.Ass.J. 88, (1963): 462-471

41. PELLETIER, G., PEILLON, F., and VILLA-PORCILE, E.:
An ultrastructural study of sites of granule extrusion in the anterior pituitary of the rat.
Z.Zellforsch. 115, (1971): 501-507

42. PURVES, H.D.:
Morphology of the hypophysis related to its function: aus Young, W.C.: Sex and internal secretion 3. Auflage (1961): 161-239
Williams & Wilkins Co.,Baltimore 1961

43. PURVES, H.D., and GRIESBACH, W.E.: a) The site of thyrotrophin and gonadotophin production in the rat pituitary studied by McManus-Hotchkiss staining for glycoprotein. Endocrinology 49, (1951): 244-264

44. - - - b) The significance of the Gomori staining of the basophils of the rat pituitary. Endocrinology 49, (1951): 652-662

45. - - - The site of follicle stimulating and luteinising hormone production in the rat pituitary. Endocrinology 55, (1954): 785-793

46. REIMER, L.: Elektronenmikroskopische Untersuchungs- und Präparationsmethoden. 2. Auflage, Springer 1967

47. RENNELS, E.G.: Gonadotrophic cells of rat hypophysis. In: Cytologie de l'adenohypophyse. Éditions du centre national de la recherche. Scientifique Paris N° 128, (1963): 201

48. RINEHART, J.F., and FARQUHAR, M.G.: The fine vascular organisation of the anterior pituitary gland. Anat.Rec. 121, (1955): 207-240

49. ROMEIS, B.: Die Hypophyse. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd. VI/3 Berlin Springer (1940)

50. RUSKA, H.: Über funktionelle Konsequenzen der Vielphasigkeit der Zelle. 4. Internationaler Kongress für Neuropathologie B II. Elektronenmikroskopie und Zellbiologie, Thieme (1962): 42-49

51. SALAZAR, H.: The pars distalis of the female rabbit hypophysis: an electron microscopic study. Anat.Rec. 147, (1963): 469-497

52. SALAZAR, H., and PETERSON, R.R.: Morphological observations concerning the release and transport of secretory products in the adenohypophysis. Amer.J.Anat. 115, (1964): 199-215

53. SANO, M.: Further studies in the theta-cells of the mouse anterior pituitary gland as revealed by electron microscopy, with special reference to the mode of secretion. J.Cell.Biol. 15, (1962): 85-97

54. SIEGENTHALER, W.: Hypothalamus und Hypophyse in Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart (1970): 252-279

55. SIPERSTEIN, E.R., and ALLISON, V.F.: Fine structure of the cells responsible for the secretion of adrenocorticotrophin in the adrenalectomiced rat. Endocrinology 76, (1965): 70-77

56. STÄDTLER, F., STÖCKER, E., DHOM, G., OPEY, P.P. und HERZER, R.: Autoradiographische Untersuchungen zum Eiweißstoffwechsel der gonadotropen Zellen im Hypophysenvorderlappen kastrierter männlicher Ratten. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 8, (1971) 106 - 123

57. STOCKEM, W.: Die Eignung von Pioloform F für die Herstellung elektronenmikroskopischer Trägerfilme. Mikroskopie 26, (1970): 185-189

58. THOENES, W.: Giemsa-Färbung an Geweben nach Einbettung in Polyester ("Vestopal") und Methacrylat.
Z.wiss.Mikr. 64, (1960): 406-413

59. TIETZE, H.U., STÖCKER, E., DHOM, G. und ROTH, F.J.: Autoradiographische Untersuchungen zur DNS-Synthese und zum Proliferationsmodus in Hypophysenvorderlappen kastrierter und thyreoidektomierter Ratten.
14.Symp.Dtsch.Ges.Endokrinologie, Heidelberg. Springer (1968): 315-318

60. UEBERBERG, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Hypophysenvorderlappen der Ratte
Endokrinologie 50, (1966): 290-297

61. - - - Elektron Microscopic Appearance of the Cell Nucleus in the Anterior Pituitary of the Rat.
Acta Morph.Hung. 14, (1966b): 3-4

62. - - - Das endoplasmatische Retikulum der Zellen des Hypophysenvorderlappens der normalen Ratte.
Morph.Jb. 111, (1968): 528-535

63. WEISS, M.: The release of pituitary secretion in the platyfish, Xiphophorus maculatus (Guenter).
Z.Zellforsch. 68, (1965): 783-794

64. YAMAMOTO, M., BIEBEL, N.D., and BOGDANOVE, E.M.: Radioimmunoassay of serum and pituitary LH and FSH levels in intact male rats and of serum and pituitary LH in castrated rats of both sexes-apparent absence of diurnal rhythms.
Endocrinology 87, (1970) 798 - 806

65. YOSHIMURA, F., and HARUMIYA, K.: Electron microscopy of the anterior lobe of pituitary in normal and castrated rat. Endocr.jap. 12, (1965): 119-152

66. YOUNG, B.A., FOSTER, C.L., and CAMERON, E.: Ultrastructural changes in the adenohypophysis of castrated rabbits. J.Endocr. 35, (1966): 101-106

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Ueberberg bin ich für die Überlassung des Themas und die mir gewährte fachliche Hilfe, die ich jederzeit in Anspruch nehmen durfte, zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. G. Dhom danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 10.9.1945 wurde ich als drittes Kind des Medizinalrates Dr. med. Hans Hohbach und seiner Ehefrau Marie-Luise Hohbach, geb. Eggert, in Berchtesgaden geboren.

Von 1951 - 1955 besuchte ich die Volksschule, danach das Realgymnasium in Berchtesgaden, wo ich 1964 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1964 begann ich an der Universität Freiburg i. Brsg. das Medizinstudium. Am 13.10.1965 legte ich die naturwissenschaftliche, am 19.9.1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Mein Studium beendete ich am 2.11.1970 mit der ärztlichen Prüfung.

Im Anschluß an das Staatsexamen arbeitete ich in der Abteilung für experimentelle Pathologie der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a.d. Riss, an der vorliegenden Dissertation.